

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.10.2004

REC'D 16 DEC 2004

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2004年 6月 3日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2004-165977  
[ST. 10/C]: [JP2004-165977]

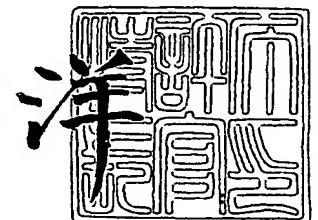
出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



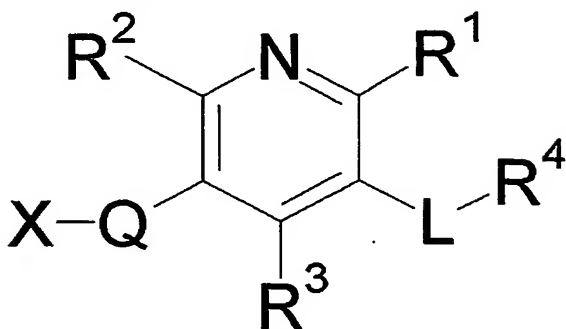
【書類名】 特許願  
【整理番号】 B04099  
【提出日】 平成16年 6月 3日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K213/16  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7-10-509  
    【氏名】 大井 悟  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府豊中市本町5丁目6-7-206  
    【氏名】 前▲ざき▼ 博信  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府箕面市箕面4丁目16-61  
    【氏名】 鈴木 伸宏  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100114041  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100106323  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関口 陽  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2003-373776  
    【出願日】 平成15年10月31日  
    【整理番号】 B03218  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2004- 30491  
    【出願日】 平成16年 2月 6日  
    【整理番号】 B04033  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005142  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9909276  
    【包括委任状番号】 0203423

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式

【化 1】



【式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R<sup>3</sup>は置換されていてもよい芳香族基を、

R<sup>4</sup>は置換されていてもよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

Xは水素原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]で表される化合物（ただし、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-インドリル-5-アミノメチル)ピリジンを除く) またはその塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基であり、かつ、Xがシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Xで示されるアシル基がカルボキシル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 6】

糖尿病の予防・治療剤である請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】

糖尿病性合併症の予防・治療剤である請求項 5 記載の医薬。

【請求項 8】

耐糖能不全の予防・治療剤である請求項 5 記載の医薬。

**【請求項 9】**

肥満症の予防・治療剤である請求項 5 記載の医薬。

**【請求項 10】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるペプチダーゼ阻害剤。

**【請求項 11】**

ペプチダーゼがジペプチジルペプチダーゼー I V である請求項 10 記載の阻害剤。

**【請求項 12】**

糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**【請求項 13】**

糖尿病性合併症の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**【請求項 14】**

耐糖能不全の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**【請求項 15】**

肥満症の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**【請求項 16】**

ペプチダーゼ阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**【請求項 17】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することとを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

**【請求項 18】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することとを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症の予防または治療方法。

**【請求項 19】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することとを特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予防または治療方法。

**【請求項 20】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することとを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

**【請求項 21】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することとを特徴とする、該哺乳動物におけるペプチダーゼの阻害方法。



【書類名】明細書

【発明の名称】ピリジン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用なピリジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

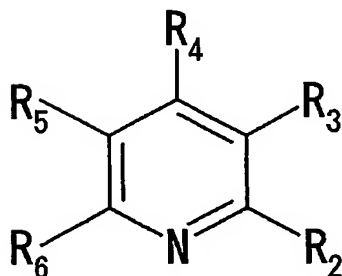
ペプチダーゼは、様々な疾患に関連していることが知られている。ペプチダーゼの1種であるジペプチジルペプチダーゼ-IV(以下、DPP-IVと略記することがある)は、N末端から2番目にプロリン(あるいはアラニン)を含むペプチドに特異的に結合し、そのプロリン(あるいはアラニン)のC末端側を切断してジペプチドを産生するセリンプロテアーゼである。また、DPP-IVはCD26と同一分子であることも示されており、免疫系にも関係があることが報告されている。哺乳類におけるDPP-IVの役割は完全には明らかになっていないが、神経ペプチドの代謝、T細胞の活性化、ガン細胞の内皮細胞への接着やHIVの細胞内への侵入等において重要な役割を演じていると考えられている。特に糖代謝の面では、DPP-IVはインクレチンであるGLP-1(glucagon-like peptide-1)あるいはGIP(Gastric inhibitory peptide/Glucose-dependent insulintropic peptide)の不活性化に一役買っている。GLP-1に関して更に言えば、血漿中の半減期が1~2分と短い上、DPP-IVによる分解産物であるGLP-1(9-36)amideがGLP-1受容体に対してアンタゴニストとして働くなど、DPP-IVに分解されることによりその生理活性が著しく損なわれる事が知られている。そしてDPP-IV活性を阻害することによりGLP-1の分解を抑制すれば、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するなどGLP-1の有する生理活性が増強される事も知られている。これらの事実からDPP-IV阻害作用を有する化合物は、I型及びII型糖尿病などにおいて認められる耐糖能異常、食後高血糖、空腹時高血糖やそれに伴う肥満・糖尿病性合併症などに効果を示すことが期待される。

【0003】

一方、ピリジン化合物としては、以下の化合物が報告されている。

(1) コレステロール・エステル・トランスファー・プロテイン(以下、CETPと略記する)阻害作用を有する、式

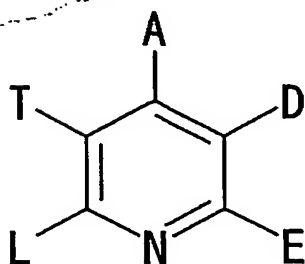
【化1】



[式中、R<sub>2</sub>およびR<sub>6</sub>は独立して水素、ヒドロキシ、アルキル等を；R<sub>3</sub>はヒドロキシ、アミド等を；R<sub>4</sub>は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を；R<sub>5</sub>は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を示す]で表される化合物(特許文献1参照)。

(2) CETP阻害剤またはグルカゴンアンタゴニスト作用を有する、式

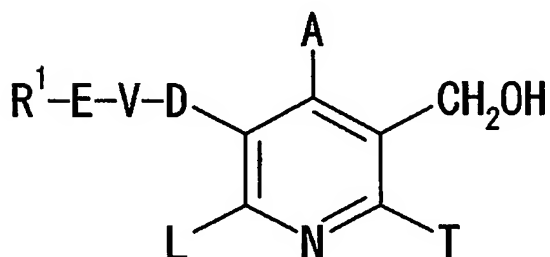
【化2】



〔式中、Aはハロゲン等で置換されていてよい $C_6-10$ アリールを；Dはヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；EおよびLは、同一または異なって、 $C_3-8$ シクロアルキルで置換されていてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；Tは $R^7-X$ -または $R^8-(R^9)(R^{10})C-$  ( $R^7$ および $R^8$ は、同一または異なって、 $C_3-8$ シクロアルキル、 $C_6-10$ アリール等を； $R^9$ は水素等を； $R^{10}$ は水素、ハロゲン、アジド等を示す) で表される化合物；

式

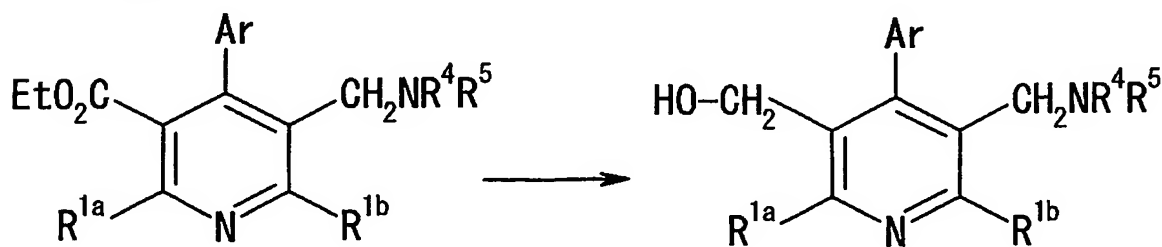
【化3】



〔式中、Aはハロゲン等で置換されていてよい $C_6-10$ アリールを；DおよびEは、同一または異なって、ヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；VはO, SまたはNR<sup>5</sup> ( $R^5$ は水素、炭素数6以下の直鎖または分枝状アルキルまたはフェニルを示す)を；R<sup>1</sup>は $C_3-6$ シクロアルキル、 $C_6-10$ アリール等を；LおよびTは、同一または異なって、トリフルオロメチル等を示す〕で表される化合物；または

式

【化4】

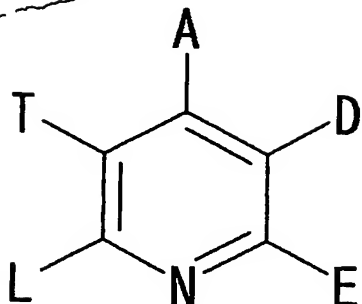


〔式中、Arは置換されていてもよい芳香族またはヘテロ芳香族環を；R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は独立して水素、 $C_1-6$ アルキル等を；R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は独立してトリフルオロメチル、 $C_1-6$ アルキル等を示す〕で表される化合物（特許文献2および3参照）。

【0004】

(3) CETP阻害作用を有する、式

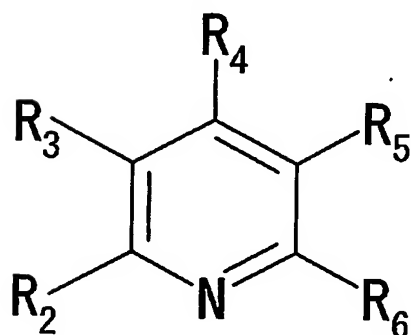
【化5】



〔式中、AおよびEは、同一または異なって、ハロゲン等で置換されていてよい $C_6-10$ アリールを；Dはヒドロキシで置換されていてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；Lは $C_3-8$ シクロアルキル、炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；Tは $R^3-X$ -または $R^4-(R^5)(R^6)C-$  ( $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なって、 $C_3-8$ シクロアルキル、 $C_6-10$ アリール等を； $R^5$ は水素等を； $R^6$ は水素、ハロゲン、アジド等を示す) で表される化合物またはその塩 (特許文献4 参照) 。

(4) 除草作用を有する、式

【化6】

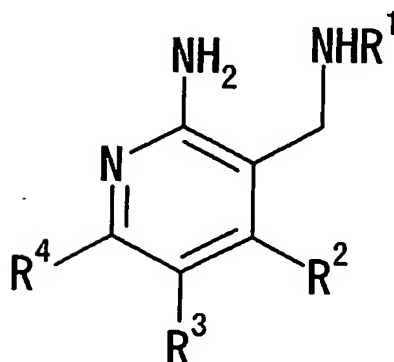


〔式中、 $R_2$ および $R_6$ は独立してプロモアルキル、クロロアルキル等を； $R_4$ はアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキルまたはジアルキルアミノアルキルを； $R_3$ および $R_5$ は、一方が $CO-Y$  ( $Y$ はアルキルチオ、アルコキシまたは含N複素環を示す)、他方が $-(-C(R^9)(R^{10}))_n-X$  ( $n$ は1-3の整数を； $R^9$ および $R^{10}$ は独立して水素、アルキル等を； $X$ はハロゲン、OH等を示す) 等を示す〕で表される化合物またはその塩 (特許文献5 参照) 。

【0005】

(5) DPP-IV阻害作用を有する、式

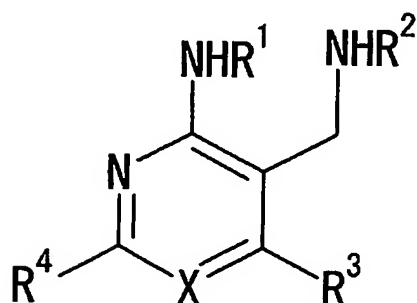
【化7】



〔式中、 $R^1$ は水素または低級アルキルを； $R^2$ は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環またはアリールを示し； $R^3$ および $R^4$ は、それらが結合する炭素原子と共に、

ハロゲン等でそれぞれ置換されていてよいフェニル環等を形成する] で表される化合物またはその塩 (特許文献 6 参照)。

(6) DPP-IV 阻害作用を有する、式  
【化 8】



〔式中、XはNまたはCR⁵ (R⁵は水素または低級アルキルを示す) を; R¹およびR²は独立して水素または低級アルキルを; R³は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環またはアリールを示し; R⁴は低級アルキル等を示す〕で表される化合物またはその塩 (特許文献 7 参照)。

しかしながら、本発明の化合物についての報告はない。

【0006】

【特許文献 1】国際公開第W099/41237号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第W098/04528号パンフレット

【特許文献 3】米国特許第6218431号明細書

【特許文献 4】米国特許第5925645号明細書

【特許文献 5】国際公開第W092/20659号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第W003/068748号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第W003/068757号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

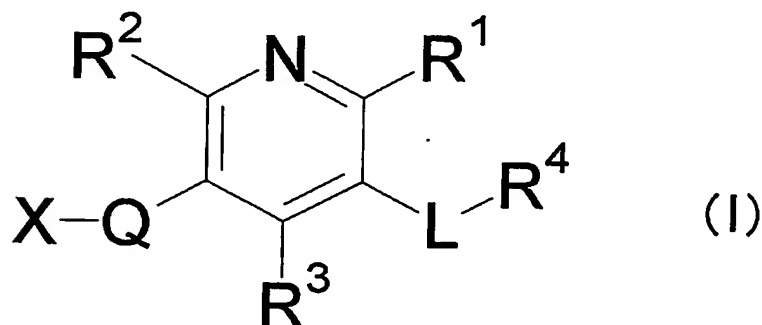
ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であり、かつ薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、ピリジン環の 3 位に 2 価の鎖状炭化水素基を介して置換されていてよいアミノ基が結合し、4 位に置換されていてよい芳香族基が結合している点に化学構造上の特徴を有する、式

【化 9】



〔式中、R¹およびR²は同一または異なって、置換されていてよい炭化水素基または置換されていてよいヒドロキシ基を、R³は置換されていてよい芳香族基を、

R<sup>4</sup>は置換されていてもよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

Xは水素原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]で表される化合物(ただし、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-インドリル-5-アミノメチル)ピリジンを除く)またはその塩[以下、化合物(I)と略記することがある]が優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であることを初めて見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は

- 1) 化合物(I);
- 2) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基であり、かつ、Xがシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基である化合物(I);
- 3) Xで示されるアシル基がカルボキシル基である化合物(I);
- 4) 化合物(I)のプロドラッグ;
- 5) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;
- 6) 糖尿病の予防・治療剤である前記5)記載の医薬;
- 7) 糖尿病性合併症の予防・治療剤である前記5)記載の医薬;
- 8) 耐糖能不全の予防・治療剤である前記5)記載の医薬;
- 9) 肥満症の予防・治療剤である前記5)記載の医薬;
- 10) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるペプチダーゼ阻害剤;
- 11) ペプチダーゼがジペプチジルペプチダーゼーIVである前記10)記載の阻害剤;
- 12) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
- 13) 糖尿病性合併症の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
- 14) 耐糖能不全の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
- 15) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
- 16) ペプチダーゼ阻害剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
- 17) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法;
- 18) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性合併症の予防または治療方法;

19) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における耐糖能不全の予防または治療方法;

20) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法;

21) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるペプチダーゼの阻害方法;  
などに関する。

#### 【発明の効果】

##### 【0010】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0011】

以下、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

$R^1$ または $R^2$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{4-10}$ シクロアルカジエニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-13}$ アラルキル基、 $C_{8-13}$ アリールアルケニル基などが挙げられる。

##### 【0012】

ここで、 $C_{1-10}$ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

$C_{2-10}$ アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

$C_{2-10}$ アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

##### 【0013】

$C_{3-10}$ シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノニル、ビシクロ[4. 2. 1]ノニル、ビシクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられる。

$C_{3-10}$ シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

$C_{4-10}$ シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

$C_{6-14}$ アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

$C_{7-13}$ アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基としては、例えば、スチリルなどが挙げられる。

【0014】

前記したC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基およびC<sub>2-10</sub>アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、(1) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) ; (2) C<sub>6-14</sub>アリール基 (例、フェニル、ナフチル) ; (3) カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、キノリル、インドリル) ; (4) C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル、オキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル) ; (5) C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) 、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基 ; (6) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ) ; (7) アミジノ基 ; (8) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) ; (9) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ; (10) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) ; (11) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ; (12) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基 ; (13) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基 ; (14) カルボキシ基 ; (15) ヒドロキシ基 ; (16) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) ; (17) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基 (例、エテニルオキシ) ; (18) C<sub>3-10</sub>シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ) ; (19) C<sub>7-13</sub>アラールキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ; (20) C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ) ; (21) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ) ; (22) チオール基 ; (23) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ; (24) C<sub>7-13</sub>アラールキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ; (25) C<sub>6-14</sub>アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ; (26) スルホ基 ; (27) シアノ基 ; (28) アジド基 ; (29) ニトロ基 ; (30) ニトロソ基 ; (31) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などが挙げられる。

【0015】

また、前記「炭化水素基」として例示した、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>4-10</sub>シクロアルカジエニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラールキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記したC<sub>1-10</sub>アルキル基等における置換基として例示した置換基 ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) およびカルバモイル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) およびカルバモイル基

から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基 (例、エテニル、1-プロペニル) ; C<sub>7-13</sub> アラルキル基 (例、ベンジル) ; などが挙げられる。

【0016】

R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される炭化水素基は、好ましくは C<sub>1-10</sub> アルキル基、C<sub>6-14</sub> アリール基および C<sub>7-13</sub> アラルキル基、さらに好ましくは C<sub>1-10</sub> アルキル基である。

R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは (1) C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基; (2) ハロゲン原子、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基; および (3) C<sub>7-13</sub> アラルキル基である。なかでも、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基が好ましい。

【0017】

R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される「置換されたヒドロキシ基」としては、後述の X として例示するものが用いられる。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、好ましくは「置換されていてもよい炭化水素基」、さらに好ましくは C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル基である。

【0018】

R<sup>3</sup> で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが挙げられる。

該芳香族炭化水素基としては、例えば前記 R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される炭化水素基として例示した C<sub>6-14</sub> アリール基などが挙げられる。

該芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5~7 員の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら 5~7 員の単環式芳香族複素環基と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、フリル (例、2-フリル、3-フリル)、チエニル (例、2-チエニル、3-チエニル)、ピリジル (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル (例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル (例、2-ピラジニル)、ピロリル (例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オキサゾリル (例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (例、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル (例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル (例、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル (例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル) などの単環式芳香族複素環基; キノリル (例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル (例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル (例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル (例、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル (例、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル (例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル (例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル (例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル (例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、イン



ダゾリル (例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル (例、1H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)、イミダゾピリジニル (例、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)、イミダゾピラジニル (例、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-2-イル) などの縮合芳香族複素環基などが挙げられる。

#### 【0019】

R<sup>3</sup>で示される「芳香族基」は、好ましくはC<sub>6-14</sub>アリール基であり、さらに好ましくはフェニルである。

#### 【0020】

R<sup>3</sup>で示される「芳香族基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；ハロゲン原子；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基；カルボキシ基；ヒドロキシ基；1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；などであり、さらに好ましくは1～3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル)；ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などである。

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい芳香族基」は、好ましくは、1～3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基 (好ましくはフェニル) である。

#### 【0021】

R<sup>4</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基；アシル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基としては、それぞれ前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

これらC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)；C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基；シアノ基；C<sub>1-10</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；ヒドロキシ基；カルボキシ基等が挙げられる。

#### 【0022】

アシル基としては、後述のXとして例示するものが用いられる。なかでも、(1) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル)；(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)；(3) C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル)；(4) C<sub>6-14</sub>アリールカルボニル基 (例、ベンゾイル)；(5) C<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベン

ジルオキシカルボニル) ; (6)カルバモイル基 ; (7)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基 (例、ジメチルカルバモイル) ; (8) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) ; (9) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル、メチルスルホニルフェニルスルホニル) ; (10) $C_{1-6}$ アルキル基およびモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) -スルホニル基 (例、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-チアゾリルスルホニル) ; などが好ましい。

置換されたアミノ基の好適な例としては、(1)モノーまたはジ- $C_{1-10}$ アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ) ; (2)モノーまたはジ- $C_{2-10}$ アルケニルアミノ基 (例、ジアリルアミノ) ; (3)モノーまたはジ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基 (例、シクロヘキシルアミノ) ; (4) $C_{6-14}$ アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ) ; (5)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブタノイルアミノ、イソブタノイルアミノ、イソペンタノイルアミノ) ; (6) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ) ; (7)カルバモイル- $C_{1-10}$ アルキルアミノ基 (例、カルバモイルメチルアミノ) ; (8) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-10}$ アルキルアミノ基 (例、メトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) ; (9)カルボキシ- $C_{1-10}$ アルキルアミノ基 (例、カルボキシメチルアミノ) ; (10) $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ基 (例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ) ; (11) $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ基 (例、ベンゾイルアミノ) ; (12) $C_{7-13}$ アラールキルオキシ-カルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ) ; (13)カルバモイルアミノ基 ; (14)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルアミノ基 (例、ジメチルカルバモイルアミノ) ; (15) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ) ; (16) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、メチルスルホニルフェニルスルホニルアミノ) ; (17) $C_{1-6}$ アルキル基およびモノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) -スルホニルアミノ基 (例、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-チアゾリルスルホニルアミノ) ; などが挙げられる。

$R^4$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基である。 $R^4$ は特に好ましくはアミノ基である。

#### 【0023】

LまたはQで示される「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えば炭素数1~10の2価の鎖状炭化水素基が挙げられ、具体的には、

(1)  $C_{1-10}$ アルキレン (例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ ) ;

(2)  $C_{2-10}$ アルケニレン (例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) ;

(3)  $C_{2-10}$ アルキニレン (例、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ ) などが用いられる。

2価の鎖状炭化水素基は、好ましくは $C_{1-10}$ アルキレンまたは $C_{2-10}$ アルケニレン、さらに好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ などである。

#### 【0024】

Lは、好ましくは $C_{1-10}$ アルキレンであり、さらに好ましくは $-CH_2-$ などである。

Qは、好ましくは結合手、C<sub>1-10</sub>アルキレンまたはC<sub>2-10</sub>アルケニレンであり、さらに好ましくは結合手、-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH=CH-などである。Qは、特に好ましくは結合手である。

#### 【0025】

Xで示される「アシル基」としては、例えば、式： $-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SOR}^5$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$  [式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、R<sup>5a</sup>およびR<sup>6a</sup>は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>5a</sup>またはR<sup>6a</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>として例示したものが用いられる。

#### 【0026】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>5a</sup>またはR<sup>6a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基としては、前記R<sup>3</sup>で示される「芳香族基」として例示したものが用いられる。

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら5～7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル (例、1-ピロリジニル)、ピペリジニル (例、ピペリジノ)、モルホリニル (例、モルホリノ)、チオモルホリニル (例、チオモルホリノ)、ピペラジニル (例、1-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル (例、ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキサゾリジニル (例、オキサゾリジン-3-イル)、チアゾリジニル (例、チアゾリジン-3-イル)、イミダゾリジニル (例、イミダゾリジン-3-イル)、オキシイミダゾリジニル (例、2-オキシイミダゾリジン-1-イル)、ジオキシイミダゾリジニル (例、2, 4-ジオキシイミダゾリジン-3-イル)、ジオキソオキサゾリジニル (例、2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)、ジオキソチアゾリジニル (例、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)、ジオキソイソインドリル (例、1, 3-ジオキソイソインドール-2-イル)、オキソオキサジアゾリル (例、5-オキソオキサジアゾール-3-イル)、オキソチアジアゾリル (例、5-オキソチアジアゾール-3-イル)、オキソピペラジニル (例、3-オキソピペラジン-1-イル)、ジオキソピペラジニル (例、2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル、2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル)、オキソジオキソリル (例、2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)、オキソジオキソラニル (例、2-オキソ-1, 3-ジオキソラン-4-イル)、オキソ-2-ベンゾフランニル (例、3-オキソ-2-ベンゾフラン-1-イル)、オキソジヒドロオキサジアゾリル (例、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) などが挙げられる。

#### 【0027】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>5a</sup>またはR<sup>6a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例、メチル、エチル) ; ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などである。

【0028】

R<sup>5a</sup> および R<sup>6a</sup> が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1～2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル基（例、ベンジル、ジフェニルメチル）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基（例、フェニル）；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）などが挙げられる。

【0029】

「アシル基」の好適な例としては、(1)ホルミル基；(2)カルボキシル基；(3)カルバモイル基；(4)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；(5)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル；カルボキシメトキシカルボニル、カルボキシエトキシカルボニル、カルボキシプロポキシカルボニル；カルバモイルメトキシカルボニル；チオカルバモイルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルプロポキシカルボニル、エトキシカルボニルプロポキシカルボニル；tert-ブチルカルボニルオキシメトキシカルボニル）；(6)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル）-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、ピリジルメトキシカルボニル；カルボキシチアゾリルメトキシカルボニル；カルバモイルチアゾリルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルチアゾリルメトキシカルボニル）；(7)C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環（例、オキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル）-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、メチルオキソジオキソリルメトキシカルボニル、オキソ-2-ベンゾフラニルエトキシカルボニル）；(8)C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；(9)C<sub>6-14</sub>アリールカルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）；(10)C<sub>6-14</sub>アリールオキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）；(11)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル；カルボキシベンジルオキシカルボニル；メトキシカルボニルベンジルオキシカルボニル）；(12)1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、N-メトキシエチル-N-メチルカルバモイル）；(13)1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基（例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカ

ルバモイル) ; (14) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基 (例、メトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルエチルカルバモイル、N-エトキシカルボニルメチル-N-メチルカルバモイル) ; (15) C<sub>6-14</sub>アリールカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル) ; (16) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいモノ-またはジ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、ジシクロヘキシルカルバモイル、N-シクロヘキシル-N-メチルカルバモイル) ; (17) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキルカルバモイル基 (例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイル、ヒドロキシフェネチルカルバモイル、クロロベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルベンジルカルバモイル、N-ベンジル-N-メチルカルバモイル) ; (18) 芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) -C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基 (例、インドリルエチルカルバモイル) ; (19) カルボキシル基、カルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、カルボキシメチルスルホニル) ; (20) C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基 (例、フェニルスルホニル；メチルフェニルスルホニル；カルボキシフェニルスルホニル；メトキシカルボニルフェニルスルホニル；メチルスルホニルフェニルスルホニル) ; (21) ヒドロキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、メトキシカルボニルピロリジニルカルボニル) ; (22) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 (例、フェニルピペラジニルカルボニル) ; (23) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) -カルボニル基 (例、ベンジルピペラジニルカルボニル) ; (24) C<sub>1-6</sub>アルキル基およびモノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) -スルホニル基 (例、2-アセチルアミノ-4-メチル-5-チアゾリルスルホニル) ; (25) 非芳香族複素環 (例、オキソジオキソリル、オキソ-ジオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル) オキシカルボニル基 (例、オキソ-ジオキソラニルオキシカルボニル、オキソ-2-ベンゾフラニルオキシカルボニル) ; (26) C<sub>1-6</sub>アルキルスフィニル基 (例、メチルスフィニル) ; (27) チオカルバモイル基 ; (28) C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基 (例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ) などが挙げられる。

#### 【0030】

Xで示される「アシル基」は、好ましくは、(1)カルボキシル基；(2)カルバモイル基；(3)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル；カルボキシメトキシカルボニル、カルボキシエトキシカルボニル、カルボキシプロポキシカルボニル；カルバモイルメトキシカルボニル；チオカルバモイルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルプロポキシカルボニル、エトキシカルボニルtert-ブチルカルボニルオキシメトキシカルボニル) ; (4) 1～3個のハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ

あるいはジ置換されたカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、N-メトキシエチル-N-メチルカルバモイル）；  
(5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基（例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル）などである。これらのなかでも、カルボキシル基が好ましい。

#### 【0031】

Xで示される「置換されたヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、5員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル）などから選ばれる置換基で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基としては、それぞれ前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

前記したC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基および5員芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ基；シアノ基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、カルボキシル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基；カルボキシル基；C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）；C<sub>1-10</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；C<sub>1-10</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基；C<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル）およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）；等が挙げられる。

#### 【0032】

Xで示される「置換されていてもよいチオール基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、5員芳香族複素環基（例、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基としては、それぞれ前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される炭化水素基として例示したものが



用いられる。

前記したC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基および5員芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記Xで示される置換されたヒドロキシ基に関し、C<sub>1-10</sub>アルキル基などにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0033】

Xで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記R<sup>4</sup>として例示したものが用いられる。

【0034】

Xで示される「置換されていてもよい環状基」としては、例えば芳香族炭化水素基、非芳香族環状炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

芳香族炭化水素基および芳香族複素環基としては、前記R<sup>3</sup>で示される「芳香族基」として例示したものが用いられる。

また、非芳香族複素環基としては、前記R<sup>5</sup>で示される「複素環基」として例示したものが用いられる。

非芳香族環状炭化水素基としては、例えばベンゼン環とそれぞれ縮合していてもよい、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基およびC<sub>4-10</sub>シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

ここで、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基およびC<sub>4-10</sub>シクロアルカジエニル基としては、前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される炭化水素基として例示したものが用いられる。

Xで示される「環状基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例、メチル、エチル）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などである。

【0035】

Xは好ましくは、アシル基であり、さらに好ましくは、(1)カルボキシ基；(2)カルバモイル基；(3)カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基；(4)1～3個のハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基；(5)1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基などである。

【0036】

化合物(I)中、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す。

また、化合物(I)は、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン；および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-インドリル-5-アミノメチル)ピリジンを含まない。

【0037】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

$R^1$  および  $R^2$  が、同一または異なって、 $C_3-10$  シクロアルキル基 (好ましくはシクロプロピル)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基 (好ましくはメトキシカルボニル) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル)；

$R^3$  が、1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (好ましくはフェニル)；

$R^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；

L が  $C_{1-10}$  アルキレン (好ましくは  $-CH_2-$ )；

Q が結合手、 $C_{1-10}$  アルキレンまたは  $C_{2-10}$  アルケニレン (好ましくは結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ )；

X が、カルボキシ基；カルバモイル基； $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基；1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基；または 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基；である化合物。

【0038】

[化合物 B]

$R^1$  および  $R^2$  が、同一または異なって、(1)  $C_3-10$  シクロアルキル基 (好ましくはシクロプロピル)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基；(2) ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (好ましくはフェニル)；または (3)  $C_{7-13}$  アラルキル基 (好ましくはベンジル)；

$R^3$  が、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (好ましくはフェニル)；

$R^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基 (好ましくはアミノ基)；

L が  $C_{1-10}$  アルキレン (好ましくは  $-CH_2-$ )；

Q が結合手、 $C_{1-10}$  アルキレンまたは  $C_{2-10}$  アルケニレン (好ましくは結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ )；

X が、

(1) 水素原子；

(2) シアノ基；

(3) (3a) カルボキシ基；(3b) カルバモイル基；(3c) カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基および  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基；(3d) カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基および  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル)- $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基；(3e)  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環 (好ましくはオキソジオキソリル、



オキソジオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル) -C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基; (3f)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニル基; (3g) 1~3個のハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基; (3h) 1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基; (3i) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基; (3j) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいモノ-またはジ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-カルバモイル基; (3k)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル-カルバモイル基; (3l)芳香族複素環(好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル)-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基; (3m)カルボキシル基、カルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基; (3n) C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニル基; (3o)ヒドロキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素複素環(好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ)-カルボニル基; (3p)ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール-含窒素複素環(好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ)-カルボニル基; (3q)ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>7-13</sub>アラルキル-含窒素複素環(好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ)-カルボニル基; (3r)非芳香族複素環(好ましくはオキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ-2-ベンゾフラニル)オキシカルボニル基; または(3s) C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基;

(4) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基;

(5) (5a)カルボキシル基、カルバモイル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基; (5b)カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールチオ基(好ましくはフェニルチオ); または(5c) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環チオ基(好ましくはチアゾリルチオ、オキサゾリルチオ、トリアゾリルチオ);

(6) (6a)アミノ基; (6b) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基(好ましくはメトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ); (6c)カルボキシ-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基; (6d) C<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニルアミノ基; (6e)カルバモイルアミノ基; (6f)モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルアミノ基; (6g) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基; (6h) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ基; (6i) C<sub>1-6</sub>アルキル基およびモノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環(例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル)-スルホニルアミノ基; または

(7)テトラゾリル、オキソイミダゾリジニル(好ましくは2-オキソイミダゾリジン-1-イル)、ジオキソイミダゾリジニル(好ましくは2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル)、オキソピペラジニル(好ましくは3-オキソピペラジン-1-イル)、ジオキソピペラジニル(好ましくは2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル、2, 5-ジオキソピペラジン-1-イル)またはオキソジヒドロオキサジアゾリル(好ましくは5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル); である化合物。

【0039】

[化合物C]

前記化合物 B のうち、 $R^4$  がアミノ基であり、X が、前記 (3a) ~ (3s) である化合物。

【0040】

化合物 (I) の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン]、*t*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でも無機酸との塩および有機酸との塩が好ましく、さらに塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩などが好ましい。

【0041】

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物である。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエICOSAノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化合物など)；化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0042】

化合物 (I) またはそのプロドラッグ (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

#### 【0043】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素 (例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素)、水不溶性レーキ色素

(例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など)、天然色素(例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど)などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

#### 【0044】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤;および注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など)、外用剤(例、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1~100重量%である。

#### 【0045】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、結合剤(例、 $\alpha$ -化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子;ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE(商品名)、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子;プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子;メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL(商品名)、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55(商品名)、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS(商品名)、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子;セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子;アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS(商品名)、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE(商品名)、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いても

よい。

## 【0046】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

## 【0047】

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、ペプチドホルモン、サイトカイン、神経伝達物質等の生理活性物質のペプチダーゼによる分解を抑制することができる。

該ペプチドホルモンとしては、例えば、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2)、GIP、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) 等が挙げられる。

サイトカインとしては、例えば、ランテス (RANTES) のようなケモカイン等が挙げられる。

神経伝達物質としては、例えば、ニューロペプチドY (neuropeptide Y) 等が挙げられる。

## 【0048】

ペプチダーゼとしては、例えば、生化学国際連合命名委員会が分類するところの、EC 3.4.11.1 (Leucyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.2 (Membrane alanine aminopeptidase)、EC 3.4.11.3 (Cystinyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.4 (Tripeptide aminopeptidase)、EC 3.4.11.5 (Prolyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.6 (Aminopeptidase B)、EC 3.4.11.7 (Glutamyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidase)、EC 3.4.11.10 (Bacterial leucyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.13 (Clostridial aminopeptidase)、EC 3.4.11.14 (Cytosol alanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.15 (Lysyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidase)、EC 3.4.11.17 (Tryptophanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.18 (Methionyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.19 (D-stereospecific aminopeptidase)、EC 3.4.11.20 (Aminopeptidase Ey)、EC 3.4.11.21 (Aspartyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.22 (Aminopeptidase I)、EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidase)、EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidase)、EC 3.4.13.5 (Xaa-methyl-His dipeptidase)、EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidase)、EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidase)、EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidase)、EC 3.4.13.17 (Non-stereospecific dipeptidase)、EC 3.4.13.18 (Cytosol nonspecific dipeptidase)、EC 3.4.13.19 (Membrane dipeptidase)、EC 3.4.13.20 (Beta-Ala-His dipeptidase)、EC 3.4.14.1 (Dipeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.2 (Dipeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.4 (Dipeptidyl-peptidase III)、EC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)、EC 3.4.14.6 (Dipeptidyl-dipeptidase)、EC 3.4.14.9 (Tripeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.10 (Tripeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidyl-peptidase)等が挙げられる。

これらのなかでも、EC 3.4.14.1、EC 3.4.14.2、EC 3.4.14.4、EC 3.4.14.5、EC 3.4.14.6、EC 3.4.14.9、EC 3.4.14.10、EC 3.4.14.11が好ましく、とりわけEC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)が好ましい。

本発明化合物は、ペプチダーゼ阻害作用に加えて、グルカゴンアンタゴニスト作用あるいはCETP阻害作用を併有していてもよい。本発明化合物がこれらの作用を併有する場合は、本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）および高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤として、より効果的である。

#### 【0049】

本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤；動脈硬化の予防・治療剤；耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕の予防・治療剤；インスリン分泌促進剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 未満または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験（ $75\text{ g OGT}$ ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 以上であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $200\text{ mg/dl}$ 以上を示す状態である。

#### 【0050】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $126\text{ mg/dl}$ 未満であり、かつ、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 以上 $200\text{ mg/dl}$ 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $110\text{ mg/dl}$ 以上 $126\text{ mg/dl}$ 未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、 $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が $140\text{ mg/dl}$ 未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia)と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)およびIFG (Impaired Fasting Glycemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose)またはIFG (Impaired Fasting Glycemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

#### 【0051】

本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満症、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（



例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)等)、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防または治療、心不全合併症の予防または治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防または治療、多毛症の予防または治療、高アンドロゲン血症の予防または治療、脾(β細胞)機能改善、脾(β細胞)再生、脾(β細胞)再生促進などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞などの心血管イベント)の2次予防および進展抑制にも用いられる。

#### 【0052】

本発明化合物は、高血糖の患者(例えば、空腹時血糖値が $126\text{ mg/dl}$ 以上または $75\text{ g}$ 経口ブドウ糖負荷試験( $75\text{ g OGT}$ )2時間値が $140\text{ mg/dl}$ 以上である患者など)において、選択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤である。したがって、本発明化合物は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤として有用である。

#### 【0053】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約 $0.01\sim 100\text{ mg/kg}$ 体重、好ましくは $0.05\sim 30\text{ mg/kg}$ 体重、さらに好ましくは $0.1\sim 10\text{ mg/kg}$ 体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

#### 【0054】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を $0.01\sim 100$ 重量部用いればよい。

#### 【0055】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1等)、経口インスリン製剤など)、インスリン抵抗性改善剤(例、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、レグリキサン(Reglixane)(JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、リボグリタゾン(Rivoglitazone)(CS-011)、FK-614、W099/58510に記載の化合物(例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-

242)、ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-622)、ムラグリタザール (Muraglitazar) (BMS-298585)、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン (Balaglitazone) (NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921等)、PPAR $\gamma$  アゴニスト、PPAR $\gamma$  アンタゴニスト、PPAR $\gamma$  /  $\alpha$  デュアルアゴニスト、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤 (例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩 (例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩) 等)、インスリン分泌促進剤 [スルホニル尿素剤 (例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト [例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131]、アミリンアゴニスト (例、プラムリンチド等)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム等)、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤 (例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、LAF-237、P93/01、TS-021等)、 $\beta$ 3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤 (例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤 (例、T-1095等)、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、BVT-3498等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬 (例、AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (W001/25228、W003/42204記載の化合物、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬 (例、Ro-28-1675) 等が挙げられる。

#### 【0056】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤 (例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬 (例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤 (例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、神経再生促進薬 (例、Y-128等)、PKC阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxis taurin mesylate; LY-333531)等)、AGE阻害剤 (例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド (ALT766)、ALT-711、EX0-226、ピリドリリン (Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン等)、ソマトスタチン受容体作動薬 (BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物 (例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩) 等)、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、W097/10224に記載の化合物、例えば、N-[[ (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、ACAT阻害剤 (例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe) など)、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol) など)、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol)、ガンマオリザノール ( $\gamma$ -oryzanol))



など)等が挙げられる。

#### 【0057】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物等);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935等);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778等);グレリン拮抗薬;11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)等)、臍リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ALT-962等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ 40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)、摂食抑制薬(例、P-57等)等が挙げられる。

#### 【0058】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

#### 【0059】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンピン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium))など。

prost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシトリオール (calcitriol)、エルカトニン (elcatonin)、サケカルシトニン (calcitonin salmon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) 等が挙げられる。

抗痙攣剤としては、例えば、タクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、ガラントミン (galantamine) 等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン (apomorphine)、クエン酸シルデナフィル (sildenafil citrate) 等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例、ジスチグミン) 等が挙げられる。

#### 【0060】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例、インドメタシン等)、プロゲステロン誘導体 (例、メグステロールアセテート)、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

#### 【0061】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば、以下の組み合わせが挙げられる。

- 1) インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤;
- 2) インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) およびビグアナイド剤;
- 3) インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤)、ビグアナイド剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤;
- 4) インスリン抵抗性改善剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤;
- 5) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤;
- 6) インスリン抵抗性改善剤、ビグアナイド剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) およびビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こさるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こさるであろう反対効果は効果的に防止できる。

#### 【0062】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する方法、あるいはこれに準ず

る方法にしたがって製造することができる。

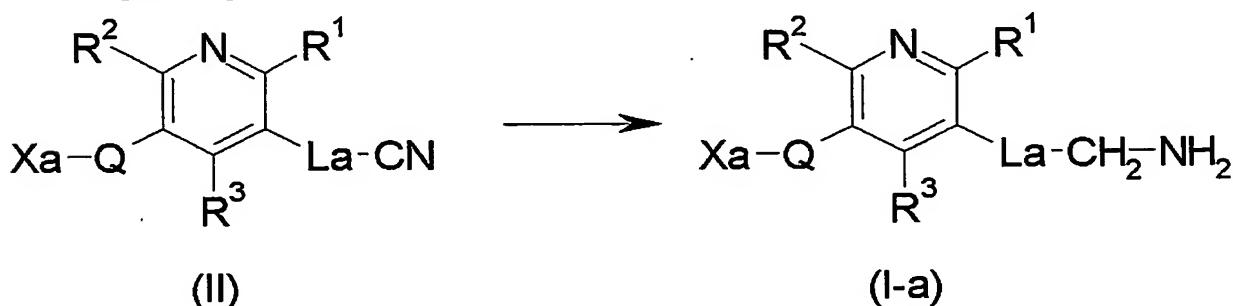
式(I)中、LがLa(CH<sub>2</sub>) (Laは結合手または2価の鎖状炭化水素基を示す)であり、XがXa (Xaは水素原子、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す)であり、R<sup>4</sup>がアミノ基である化合物(I-a)は、下記A法あるいはこれに準ずる方法により製造できる。

ここで、Laで示される2価の鎖状炭化水素基としては、前記Lとして例示した2価の鎖状炭化水素基と同様のものが挙げられる。Laは、好ましくは、結合手またはC<sub>1-9</sub>アルキレンである。

また、Xaで示されるアシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基および置換されていてもよい環状基としては、それぞれ前記Xとして例示したものが用いられる。

[A法]

【化10】



[式中の記号は前記と同意義を示す。ただし、Xaがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]

【0063】

本法では、化合物(II)を還元反応に付すことによって化合物(I-a)を製造する。

還元反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(II)に対して、通常、0.1ないし20モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が用いられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-70～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は、通常、0.1～100時間、好ましくは0.1～40時間である。

【0064】

また、還元反応は、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物 (I I) に対して、通常、0.001~1000モル当量、好ましくは0.01~100モル当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、前記還元剤を用いる還元反応において例示したものが挙げられる。

反応温度および反応時間は、前記還元剤を用いる還元反応と同様である。

本反応は、必要によりアンモニア (例、アンモニア水、アンモニアエタノールなど) の存在下に行ってもよい。アンモニアの存在下に反応を行うことにより、副反応が抑制され、化合物 (I-a) を高収率で製造することができる。

このようにして得られる化合物 (I-a) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

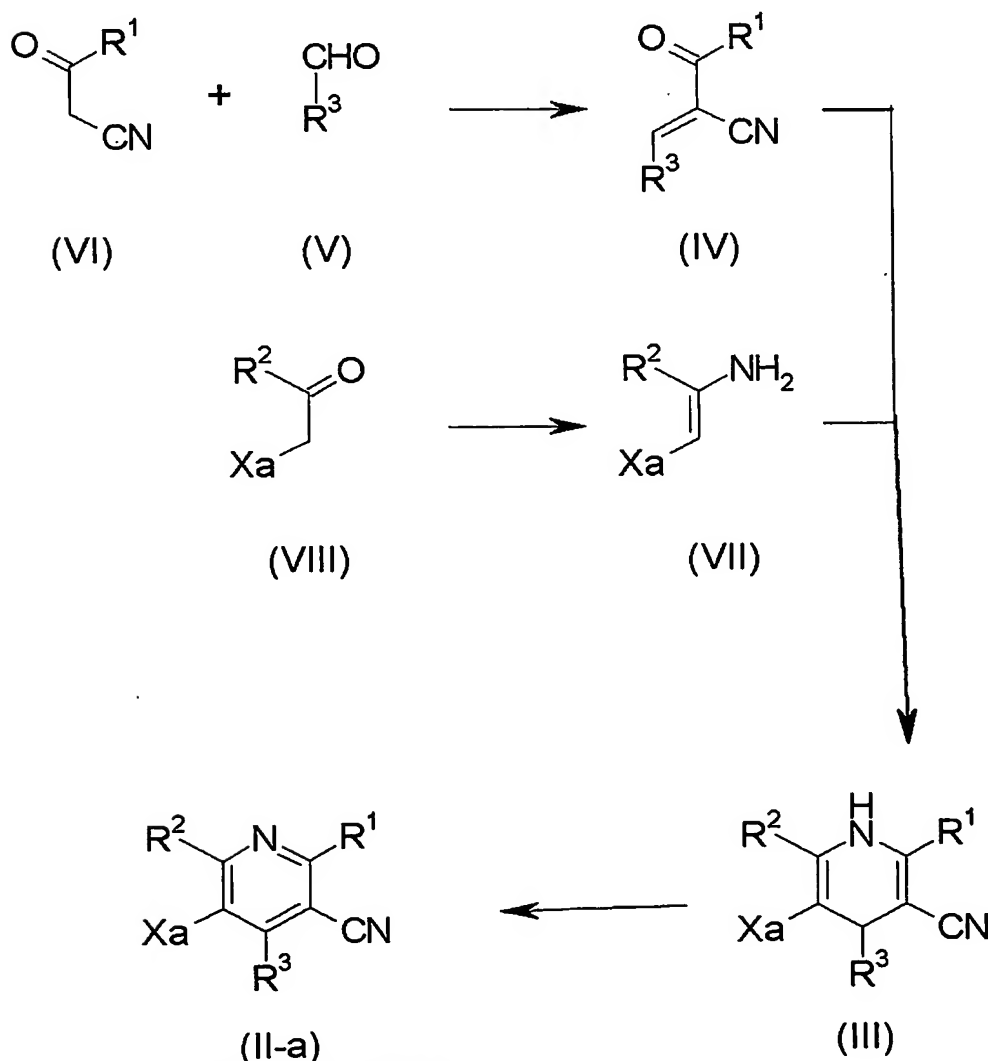
#### 【0065】

上記A法において原料化合物として用いられる化合物 (I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

例えば、式 (I I) 中、QおよびL aが結合手、Xがアシル基である化合物 (I I-a) は、下記B法により製造することができる。

#### [B法]

##### 【化11】



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

## 【0066】

化合物 (I I - a) は、自体公知の方法、例えば化合物 (I I I) と、希硝酸や硝酸二アンモニウムセリウムなどの酸化剤とを、1,4-ジオキサンやアセトンなどの反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。

該化合物 (I I I) は、自体公知の方法、例えば、丸善出版1973年刊「新実験化学講座第版 (日本化学会編)」第14巻有機化合物の合成と反応2057頁に記載の H a n t z c h のピリジン合成法あるいはそれに準ずる方法により、例えば化合物 (I V) と化合物 (V I I) とから製造することができる。

化合物 (I V) は、自体公知の方法、例えば、化合物 (V I) と化合物 (V) とを公知の K n o e v e n a g e l 法に付すことによって製造することができる。

化合物 (V I I) は、自体公知の方法、例えば Synthesis, (1999年), 11巻, 1951-1960 頁; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2002年), 1663-1671 頁などに記載の方法、またはそれに準ずる方法に従って、化合物 (V I I I) から製造することができる。

前記した化合物 (V)、化合物 (V I) および化合物 (V I I I) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

## 【0067】

式 (I) 中、 $R^4$  が  $C_{1-10}$  アルキル基でモノあるいはジ置換されたアミノ基である化合物 (I - b) は、式 (I) 中、 $R^4$  がアミノ基である化合物 (I - c) をアルキル化反応に付すことにより製造できる。

本反応は、常法にしたがい、(1) 必要により塩基の存在下、アルキル化剤を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、あるいは (2) 必要により還元剤の存在下、カルボニル化合物を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ここで、アルキル化剤としては、例えば  $C_{1-10}$  アルキルハライド、 $C_{1-10}$  アルキルスルホン酸エステルなどが挙げられる。

カルボニル化合物としては、例えばアルデヒド、ケトンなどが挙げられる。

アルキル化剤およびカルボニル化合物の使用量は、化合物 (I - c) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミンなどのアミン類；水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (I - c) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。

還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (I - c) に対して、通常、0.1 ないし 20 モル当量である。

また、前記カルボニル化合物を用いる反応は、還元剤を用いずに、パラジウム-炭素などの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物 (I - c) に対して、好ましくは 0.01 ~ 100 モル当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩などが挙げられる。

アルキル化反応に用いられる「反応に悪影響をおよぼさない溶媒」としては、例えばトルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

アルキル化反応において、反応温度は、好ましくは約 -10 ~ 約 100 °C である。

アルキル化反応において、反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

#### 【0068】

本発明化合物を製造する際、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 $C_1-6$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-6$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 $C_7-13$  アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 $C_7-13$  アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_2-6$  アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、 $C_1-6$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 $C_7-13$  アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_2-6$  アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

#### 【0069】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 $C_1-6$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 $C_7-13$  アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、 $C_1-6$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 $C_7-13$  アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフランニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 $C_2-6$  アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、 $C_1-6$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1, 3-ジオキサンなど)、非環状アセタール (例、ジ- $C_1-6$  アルキルアセタールなど) などが挙げられる。

また、これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用方法、還元法などが用いられる。

また、本発明化合物の製造において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩

として用いてもよい。このような塩としては、例えば、化合物 (I) の塩として例示したものが用いられる。

#### 【0070】

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

##### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど) との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

##### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM (トーソー社製) あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど) を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジエールサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

#### 【0071】

##### 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段 (例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等) などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物 (I) が分子内にヒドロキシまたは1級もしくは2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸 (例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル) フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物 (I) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

#### 【0072】

化合物 (I) は、結晶であってもよい。

化合物 (I) の結晶 (以下、本発明の結晶と略記することがある) は、化合物 (I) に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、熔融体からの結晶化法などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子 (溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等) または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、除冷法、反応法 (拡散法、電解法)、水熱育成法、融剤法などが挙げられる。用



いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N, N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独あるいは2種以上を適当な割合（例、1:1ないし1:100（容積比））で混合して用いられる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。

結晶化法の好適な例としては、化合物（I）またはその塩を20～120℃の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノールなどのアルコール類など）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法などが挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過などによって単離することができる。

#### 【0073】

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchii、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR 6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性など）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現など）に優れ、医薬として極めて有用である。

#### 【0074】

本発明は、以下の実施例、実験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

なお、実施例中の略号は次の意味を有する。

s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリプレット、q: クワルテット、m: マルチプレット、brs: 幅広いシングレット、J: カップリング定数、

4-Me-Phenyl: 4-メチルフェニル、4-F-Phenyl: 4-フルオロフェニル、2,6-di-F-Phenyl: 2,6-ジフルオロフェニル

また、実施例中、室温とは1～30℃を意味し、%は特記しない限り重量%を示す。

#### 【0075】

実施例1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 水素化ナトリウム(60%油性, 8.0 g, 0.2 mol)のテトラヒドロフラン(80 mL)懸濁液を激しく攪拌しながら加熱還流した。得られた懸濁液に、イソ吉草酸メチル(11.6 g, 0.1 mol)、アセトニトリル(10.5 mL, 0.2 mol)、およびテトラヒドロフラン(25 mL)の混合物を30分間かけて滴下し、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、2-プロパノール(5 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水(100 mL)に溶解して、ヘキサン次いでヘキサンジエチルエーテル混合液で洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム



で乾燥した後、減圧下溶媒を留去して5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(12.6 g, 収率100%)を淡黄色油状物として得た。得られた淡黄色油状物は、更なる精製をせず次工程で使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.43 (2H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、ピペリジン(0.34 g, 4.0 mmol)、酢酸(0.48 g, 8.0 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.45 g, 収率57%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.68 (1H, brs), 7.00-7.20 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.3 g, 22.5 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、2規定硝酸(100 mL)を加えて70℃で1時間攪拌した。反応液を氷浴中攪拌し、酢酸エチル(100 mL)と2規定水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)とを加えた。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液とを合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(5.94 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.95 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.60 (3H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.00 g, 3.10 mmol)と、ラネーニッケル(4 mL)、25%アンモニア水(6 mL)、テトラヒドロフラン(15 mL)およびメタノール(45 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液をろ過したろ液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.97 g, 収率95%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.80 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.50 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

融点56-57℃

#### 【0076】

実施例 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.90 g, 2.76 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(0.76 mL, 3.31 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.16 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.50 (3H, s), 4.15 (2H, d,  $J$

= 4.9 Hz), 4.24 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.0 g, 2.34 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を水-メタノールから結晶化させて、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.58 g, 収率60%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.13 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.30 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

3) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.20 g, 0.48 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)溶液に、4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.18 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.45 (3H, brs).

実施例3 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩

1) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.11 g, 0.27 mmol)と、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールアンモニウム塩(0.10 g, 0.65 mmol)、1-エチル-3(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.13 g, 0.65 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)からなる混合物を室温で2.5日間撹拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と0.1M ぐえん酸水溶液(50 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、 $\{[5-(\text{アミノカルボニル})-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル\}$ カルバミン酸tert-ブチル(0.090 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, brs), 5.41 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2)  $\{[5-(\text{アミノカルボニル})-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル\}$ カルバミン酸tert-ブチル(0.065 g, 0.16 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩(0.050 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.20-7.35 (4H, m), 7.54 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.32 (3H, brs).

【0077】

実施例4 N- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル\}$ - $\beta$ -アラニンアミド 二塩酸塩

1) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.12 g, 0.29 mmol)と、 $\beta$ -アラニンアミド塩酸塩(0.055 g, 0.44 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(0.059 g, 0.44 mmol)、1-エチル-3(3-ジ

メチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.084 g, 0.44 mmol)、トリエチルアミン(0.061 mL, 0.44 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1, 100 mL)と0.1M へン酸水溶液(100 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}-β-アラニンアミド(0.075 g, 収率54%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 1.98 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.11 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.23 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 6.22 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) N-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}-β-アラニンアミド(0.050 g, 0.10 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、N-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}-β-アラニンアミド二塩酸塩(0.048 g, 99%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.98 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.96 (2H, brs), 3.09 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 6.82 (1H, brs), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, brs), 8.24 (3H, brs), 8.36 (1H, brs).

実施例5 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル

1) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.4 g, 7.9 mmol)のトルエン(80 mL)懸濁液を-78℃に冷却し、0.95M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(33 mL, 32 mmol)を15分間かけて滴下した。混合液を-78℃で1.5時間攪拌した後、0℃に昇温して、更に30分間攪拌した。反応液にメタノール(1 mL)を添加し、硫酸ナトリウム10水和物(10.2 g, 32 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.9 g, 収率60%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.32 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.05 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.19 (1H, brs), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.05 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.26 (2H, m).

2) [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.3 mmol)と、トリエチルアミン(0.35 mL, 2.5 mmol)、およびテトラヒドロフラン(10 mL)からなる混合物を0℃に冷却し、メタンスルホンクロリド(0.22 g, 1.9 mmol)を滴下して加えた。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジメチルスルホキシド(5 mL)に溶解し、シアン化カリウム(0.41 g, 6.3 mmol)を加えて、60℃で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.36 g, 収率72%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.

43 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.31 (2H, s), 4.07 (2H, d,  $J = 4.7$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

3) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.11 g, 0.27 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル(0.084 g, 収率99%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.80 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.74 (2H, brs), 7.17 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

#### 【0078】

実施例 6 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、2時間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 収率27%)を無色固体として得た。

2) {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 0.59 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を添加し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド二塩酸塩(0.19 g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.09-1.13 (6H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.77-2.80 (3H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.08 (2H, brs), 7.15-7.22 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 7 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、1.5日間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、よう化メチル(0.65 g, 4.4 mmol)と炭酸カリウム(0.61 g, 4.4 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 収率10%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.36 (2H, s), 3.61 (3H, s), 4.04-4.05 (2H, m), 4.27 (1H, brs), 6.98 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 0.22 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル二塩酸塩(0.069 g, 収率76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.09-1.13 (6H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.12 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

【0079】

実施例8 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.95 g, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、二酸化マンガン(4.9 g, 56 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.25 g, 収率65%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.35 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.15 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.38 (1H, brs), 7.10 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 9.71 (1H, s).

2) ホスホノ酢酸トリエチル(0.033 g, 1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%油性, 0.060 g, 1.5 mmol)を添加し、20分間攪拌した。反応液に、[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.38 g, 0.98 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水と、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.44 g, 収率96%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.08-4.17 (4H, m), 4.21 (1H, brs), 5.76 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz).

3) (2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.12 g, 0.25 mmol)と4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5 mL, 20 mmol)との混合物を、室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-テトラヒドロフランと飽和重曹水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.059 g, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (2H, brs), 2.18-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.76 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz).

実施例9 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.32 g, 0.69 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.4 mL, 3.4 mmol)を添加し、

60℃で12時間撈拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.28 g, 収率93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 4.34 (1H, brs), 5.76 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz).

2) (2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.093 g, 0.21 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸 二塩酸塩(0.077 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.10 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.12-2.27 (1H, m), 2.46 (3H, brs), 2.84 (3H, s), 3.05 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.13 (2H, s), 5.98 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

#### 【0080】

実施例10 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.19 g, 0.43 mmol)から、実施例3-1)と同様の方法により、[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.19 g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.09-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.74 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.99 (2H, s), 4.34 (1H, brs), 6.00 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.22-7.28 (3H, m).

2) [5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.083 g, 0.19 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩(0.078 g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.11 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.10 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.15 (2H, s), 6.12 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

実施例11 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、ベンズアルデヒド(4.2 g, 40 mmol)、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.61 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.18-7.32 (5H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 34 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 収率80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.21-2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.57 (3H, s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (3H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 27 mmol)か



ら、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(0.21 g, 収率2.5%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.33 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m).

#### 【0081】

実施例 12 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル

1) 3-オキシヘキサン酸メチル(7.2 g, 50 mmol)と、酢酸アンモニウム(19.3 g, 250 mmol)、酢酸(3.0 g, 50 mmol)、およびトルエン(500 mL)とからなる混合物をDean-Starkトラップを用いて11時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルを無色油状物として得た。

5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記した3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルの無色油状物とから、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.8 g, 収率84%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93-1.05 (6H, m), 1.26 (3H, q,  $J = 7.2$  Hz), 1.59-1.69 (2H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.23-2.47 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.58 (1H, s), 5.65 (1H, brs), 7.09 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.8 g, 33 mmol) から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率80%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.73-1.85 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.96 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.58 (3H, s), 7.23-7.32 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.88 g, 2.6 mmol)から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 収率88%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.99 (9H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 2.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.48 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 13 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩

1) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.25 g, 0.56 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、エタノール(10 mL)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL, 24 mmol)を加えて、3時間加熱還流した。反応液を6規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 収率65%)を白色粉末として得た。

2) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 0.36 mmol)から、実施例 2-3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩(0.15 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.10 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.09-2.25 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.



84 (3H, s), 3.10 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.60 (2H, s), 4.09 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

【0082】

実施例 14 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 実施例 12-1) と同様の方法により、1,3-アセトンジカルボン酸ジメチル(7.0 g, 40 mmol)から3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチルを得た。

得られた3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチル、および5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)とから、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.5 g, 収率75%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.85-4.10 (2H, m), 4.59 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.10 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.5 g, 30 mmol)から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 収率28%)を黄橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.54 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 8.4 mmol)から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(2.5 g, 収率77%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.45 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.05-7.25 (4H, m).

実施例 15 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(17.0 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 収率36%)を黄色結晶で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.05 (6H, m), 1.80-2.05 (1H, m), 2.10-2.45 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.21 (1H, s), 5.87 (1H, brs), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.25 (1H, m).

2) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 43 mmol)から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 収率80%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.97 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.65 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.35-7.55 (1H, m).

3) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 34 mmol)から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(9.8 g, 収率83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.51 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m),

2.60 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.56 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m).

融点48-49℃

【0083】

実施例 16 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、4-フルオロベンズアルデヒド(14.9 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例 1-2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27.4 g, 収率70%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27 g, 82 mmol)から、実施例 1-3)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(24.0 g, 収率61%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.61 (3H, s), 7.10-7.40 (4H, m).

3) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(13.0 g, 40 mmol)から、実施例 1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.2 g, 収率85%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.26 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.00-7.30 (4H, m).

融点55-57℃

実施例 17 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 2.2 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 収率71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-0.99 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.70-1.83 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.48 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.24 (1H, brs), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 1.6 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-1.05 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.81-2.92 (4H, m), 4.40-4.09 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 1.3 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸二塩酸塩(0.50 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.04-1.13 (9H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.01-3.18 (4H, m), 4.20 (2H, brs), 7.28-7.36 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 7.9 Hz).

【0084】

実施例 18 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩  
1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.5 g, 27 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.46 (3H, s), 4.14 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.24 (1H, brs), 7.14-7.21 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(1.0 g, 2.4 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸(0.39 g, 収率40%)を白色固体として得た。

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸(0.39 g, 0.98 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩(0.25 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.04-1.15 (6H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 3.01-3.14 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, m).

実施例 19 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.50 g, 1.6 mmol)と、ギ酸(5 mL)、およびホルマリン(5 mL)からなる混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.10 g, 収率19%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.97 (6H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.89 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.23 (2H, s), 3.48 (3H, s), 7.04 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

#### 【0085】

実施例 20 5-(アミノメチル)-2-メチル-6-(2-メチルプロピル)-[4,4'-ビピリジン]-3-カルボン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、イソニコチンアルデヒド(12.8 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例 1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-カルボン酸メチル(26.4 g, 収率71%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,4'-ビピリジン-3-カルボン酸メチル(20 g, 64 mmol)のアセトン(150 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(45 g, 82 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、酢酸エチルと2規定水酸化ナトリウムとに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ビピリジン-3-カルボン酸メチル(10.2 g, 収率51%)を黄色油状物として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ビピリジン-3-カルボン酸メチル(15.0 g, 48 mmol)から、実施例 1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-6-(2-メチルプロピル)-[4,4'-ビピリジン]-3-カルボン酸メチル(10.9 g, 収率72%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.33 (2H, brs), 2.15-2.40 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.49 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 8.65-8.70 (2H, m).

融点63-65℃

【0086】

実施例 2 1 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル

1) 3,3-ジメチルブタン酸メチル(86.0 g, 0.66 mol)から、実施例 1-1)と同様の方法により、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(92.0g, 収率 99%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 2.49 (2H, s), 3.43 (2H, s).

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(22.0 g, 158 mmol)、p-トルアルデヒド (19 g, 158 mmol)、ピペリジン(1.3 g, 15.8 mmol)、酢酸(1.9 g, 31.6 mmol)、およびトルエン(300 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(18.2 g, 158 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(23 g, 収率43%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.14-2.41 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.06-7.16 (4H, m).

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(20 g, 59.4 mmol)から、実施例 1-3)と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(12 g, 収率60%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.26 (4H, m).

融点139-140℃

4) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(4 g, 11.9 mmol)から、実施例 1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(2.3 g, 収率56%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.44 (2H, brs), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (2H, m).

融点119-120℃

実施例 2 2 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(1.0 g, 2.9 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(0.65 g, 3.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)およびメタノール(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.5 g, 収率42%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (9H, s), 1.36 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.21 (2H, brs), 4.29 (1H, brs), 7.18 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

融点216-217℃

2) 5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.30 g, 0.7 mmol)に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5 mL

)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸二塩酸塩(0.2 g, 収率71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.04 (2H, s), 3.86 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.24 (3H, brs).

#### 【0087】

実施例23 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル

1) アセト酢酸tert-ブチル(580 mL, 3.5 mol)、25%アンモニア水(1200 mL)およびメタノール(1000 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(550 g, 収率99%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.87 (3H, s), 4.46 (1H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.5 g, 32 mmol)、および3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.0 g, 32 mmol)から、実施例1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(7.6 g, 収率62%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.29 (9H, s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.54 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

融点185-186°C

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(7.6 g, 20 mmol)のアセトン(200 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(27 g, 49 mmol)の水溶液(40 mL)を室温で5分間かけて添加した。反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(7.2 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.27 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.94 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

融点70-72°C

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.6 mmol)、ラネーコバルト(4 mL)、25%アンモニア水(2 mL)、テトラヒドロフラン(20 mL)およびメタノール(40 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(0.98 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.42 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.61 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

融点81-83°C

実施例24 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル(0.60 g, 1.5 mmol)とトリフルオロ酢酸(4 mL)との混合物を50°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を1,4-ジオキサン(4 mL)に溶解した。得られた溶液に4規

定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩(0.63 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

2) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩(0.63 g, 1.5 mmol)をイソプロパノール(10 mL)に溶解し、プロピレンオキシド(0.27 g, 4.6 mmol)を添加して、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた油状物をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化させて5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩(0.43 g, 76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.75 (2H, s), 7.34 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.43 (1H, brs).

#### 【0088】

実施例25 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 0.1 mol)とピリジン(16.2 mL, 0.2 mol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に塩化イソブチリル(13.4 mL, 0.11 mol)を0°Cで30分間かけて滴下し、0°Cで2時間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物、tert-ブタノール(11.2 g, 150 mmol)およびトルエン(100 mL)からなる混合物を6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチルを粗精製物(9.31 g)として得た。該粗精製物(9.31 g)、25%アンモニア水(100 mL)およびメタノール(100 mL)からなる混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物(9.26 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルの粗精製物(9.26 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(12.11 g, 収率76%)を無色結晶として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(3.94 g, 10 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.88 g, 収率73%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (9H, s), 1.32 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.26-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.94 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.14-3.23 (1H, m), 7.26-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.74 g, 7 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.15 g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (2H, brs), 2.26-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.04-3.14 (1H, m), 3.60 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

実施例26 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(0.40 g, 1 mmol)から実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-

6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.37 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.03 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.23-2.37 (4H, m), 2.85 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 3.77 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.21 (3H, brs).

実施例 27 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(2.6 g, 18.0 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(2.3 g, 16.0 mmol)および3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(2.5 g, 16.0 mmol)から、実施例 1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.5 g, 収率38%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.17 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.34 (3H, s), 2.35 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 4.55 (1H, s), 5.46 (1H, brs), 7.10-7.35 (4H, m).

融点208-210°C

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.4 g, 5.9 mmol)から、実施例 23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(2.1 g, 収率90%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 1.28 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.00 (2H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

融点94-95°C

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.5 mmol)から、実施例 23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.93 g, 収率92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.43 (2H, brs), 2.55 (3H, s), 2.86 (2H, s), 3.66 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

融点116-118°C

【0089】

実施例 28 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.95 g, 2.4 mmol)から、実施例 24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(1.0 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.84 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.20 (3H, brs).

融点246-248°C

実施例 29 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

1) ピペリジン(0.94 g, 11 mmol)と酢酸(0.66 g, 11 mmol)のイソプロパノール溶液(30 ml)に、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(17.0 g, 110 mmol)とp-クロロベンズアルデヒド(15.5 g, 110 mmol)のイソプロパノール溶液(300 ml)を室温で30分間かけて滴下し、3日間攪拌した。減圧下溶媒留去し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、3-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジメチルブタノイル)アクリロニトリルを粗精製物(35.2 g)として得た。

2) メルドラム酸(8.65 g, 60 mmol)とtert-ブチルアセチルクロリド(9.2 ml, 66 mmol)



1) とから、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-5,5-ジメチルヘキサ-2-エン酸tert-ブチルを粗精製物(13 g)として得た。

3) 前記 1) で得られた粗精製物(11.7 g)と、前記 2) で得られた粗精製物(13.0 g)とから、実施例 1-2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (2.03 g, 収率15%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.24 (4H, s), 4.58 (1H, brs), 5.37 (1H, brs), 7.20-7.32 (4H, m).

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (2.03 g, 4.44 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.75 g, 収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.00 (2H, s), 7.31 (2H, d,  $J = 8.67$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.67$  Hz).

5) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.75 g, 1.65 mmol) から、実施例 23-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.35 g, 収率46%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.74 (2H, s), 2.86 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J = 8.48$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.48$  Hz).

実施例 30 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.30 g, 0.653 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸二塩酸塩 (0.21 g, 収率69%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (9H, s), 1.03 (9H, s), 2.77 (2H, s), 2.91 (2H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 5.65$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.48$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.29$  Hz), 8.12 (2H, brs).

#### 【0090】

実施例 31 5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸ヘミフマル酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸二塩酸塩 (5.99 g, 15.0 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) の混合物にクロロギ酸ベンジル (95%, 2.48 mL, 16.5 mmol) を室温で滴下した。得られた混合物を2時間攪拌した後、0.1 M 塩酸 (100 mL) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフランから再結晶して、5-([[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (5.57 g, 81%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.97 (2H, d,  $J = 4.1$  Hz), 4.98 (2H, s), 7.15-7.20 (4H, m), 7.27-7.42 (6H, m), 12.96 (1H, brs).

2) 5-([[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (5.5 g, 12 mmol)、5%パラジウム-炭素 (11.0 g)、テトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (100 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して、5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (2.46 g, 63%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.5

6 (2H, s), 7.12-7.18 (4H, m).

3) 5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (1.14 g, 3.50 mmol) とフマル酸 (0.203 g, 1.75 mmol) を加熱しながら水 (150 mL) に溶解し、得られた水溶液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで洗浄した後、水から再結晶して、5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸ヘミフマル酸塩 (0.902 g, 67%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.65 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.14-7.21 (4H, m).

実施例32 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル

1) 3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (253 g, 1.60 mol) から実施例1-2) と同様の方法により5-(tert-ブトキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (159 g, 収率27%) を白色固体として得た。次に、5-(tert-ブトキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (41.0 g, 112 mmol) から実施例23-3) に示した方法と同様の方法により5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (40.8 g, 収率99%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 1.26 (9H, s), 2.21-2.32 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 7.18-7.32 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (515 g, 1.42 mmol) から実施例1-4) に示した方法と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (502 g, 収率96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.19 (9H, s), 2.13-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz), 3.64 (2H, brs), 7.13 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz).

実施例33 ([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (510 mg, 1.24 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) にプロモ酢酸ベンジル (568 mg, 2.48 mmol) と炭酸カリウム (343 mg, 2.48 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(ベンジルオキシ)-2-オキシエチル (690 mg, 収率99%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz), 4.11-4.17 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.05 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(ベンジルオキシ)-2-オキシエチル (690 mg, 1.23 mmol)、パラジウム-炭素 (10%, dry) (132 mg, 0.124 mmol) のエタノール混合溶液 (10 mL) を水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸を粗精製物 (580 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.81 (2H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 4.11-4.17 (2H, m), 4.30 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 7.06 (2H, d,  $J$  = 7.7 Hz), 7.19 (2H, d,  $J$  = 7.7 Hz).

3) 前記2) で得られた粗精製物 (580 mg) から、実施例2-3) と同様の方法により([

[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸二塩酸塩 (517 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.11 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.27 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.11 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.20 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.30 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

【0091】

実施例 3 4 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキシエチル

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (500 mg, 1.22 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に2-ヨードアセトアミド (673 mg, 3.64 mmol) と炭酸カリウム (337 mg, 2.44 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキシエチル (570 mg, 収率99%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.13-4.18 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.12 (2H, brs), 7.12 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキシエチル (570 mg, 1.21 mmol) から、実施例 8-3) と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキシエチル (370 mg, 収率82%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.32 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.70 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.20 (2H, brs), 7.19 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

実施例 3 5 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.41 g, 1.0 mmol)、4-プロモ酪酸エチル (0.21 g, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.15 g, 1.1 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) からなる混合物を室温で1時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル (0.45 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.08 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.95 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.53 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.23 (1H, brs), 7.07 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル (0.13 g, 0.25 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル二塩酸塩 (0.12 g, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 2.05 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, brs), 2.85 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.82 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 6.3$

Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (3H, brs).

融点193-195℃

実施例 36 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ)ブタン酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル(0.30 g, 0.57 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4.0 mL)を添加して、室温で1時間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ)ブタン酸(0.23 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.75 (3H, brs), 2.85-3.20 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.20 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.37 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.7 Hz).

2) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ)ブタン酸(0.20 g, 0.40 mmol)から実施例 2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ)ブタン酸 二塩酸塩(0.20 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 2.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, brs), 2.80-2.95 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.29 (3H, brs).

融点221-223℃

【0092】

実施例 37 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.00 g, 2.42 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (15 ml) に2-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (0.92 g, 3.64 mmol)を加えて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後に飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル (1.20 g, 収率98%)を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.14 (2H, brs), 4.25 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.7 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル (1.20 g, 2.38 mmol) から実施例 2-3)と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩 (1.22 g, 収率99%)を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.17-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.94 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.20 (2H, s), 7.

7.19 (4H, s), 7.23 (1H, brs), 7.62-7.66 (1H, m), 8.06 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.39 (3H, brs), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz).

実施例 38 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.5 g, 1.2 mmol)と2-プロモプロピオン酸エチル (0.43 g, 2.4 mmol) から実施例 33-1) と同様の方法により5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル(0.35 g, 収率56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.11 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.37 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.62 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.83-2.93 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.21 (3H, s), 4.82 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.19-7.21 (2H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル(0.2 g, 0.38 mmol)から実施例 22-2) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル 二塩酸塩(0.16 g, 収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9 H, s), 1.06 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.95 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.77 (1H, q, J = 7.1 Hz) 7.13-7.16 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 8.24 (3H, s).

実施例 39 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(1.0 g, 2.3 mmol)と4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (0.42 g, 2.8 mmol) から実施例 33-1) と同様の方法により5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル(0.9 g, 収率73%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s) 1.36 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.16 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (0.8 g, 1.5 mmol)の酢酸エチル溶液 (2 mL) に4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(8 mL)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をメタノール-酢酸エチルから再結晶して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩(0.6 g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.93 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.18 (3H, s).

【0093】

実施例 40 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 ヘミフマル酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(53.7 g, 130 mmol)と4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(400 mL)の混合溶液を室温で3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル (200 mL) で洗浄した。得られた白色個体をジイソプロピルアルコール (500 mL) に溶解

し、50℃で30分間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却した後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、ジイソプロピルアルコール(50 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 - プロパン-2-オール(1:1)二塩酸塩(46.5 g, 収率 80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.04 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.90 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.73-3.86 (3H, m), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.26 (3H, brs).

2) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 - プロパン-2-オール(1:1)二塩酸塩(35.6 g, 80 mmol)を水(80 ml)に懸濁した後、室温で一規定水酸化ナトリウム水溶液(160 ml, 160 mmol)を加えて1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、エタノール(10 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(13.3 g, 収率53%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.49 (2H, s), 7.14-7.20 (4H, m).

3) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(15.4 g, 49.3 mmol)を水(400 ml)に懸濁させ、加熱還流下30分間攪拌した。得られた懸濁液にフマル酸(3.43 g, 29.6 mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取し、水(50 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 ヘミフマル酸塩(13.9 g, 収率76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.26-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.72 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

実施例 4 1 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド 二塩酸塩

{[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(97.6 mg, 0.223 mmol)、10%パラジウム-炭素(24 mg, 0.0223 mmol)のエタノール混合液(5 ml)を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧下留去して{[5-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチルを粗精製物として得た。該粗精製物を4規定塩酸-ジオキサン溶液(10 ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド 二塩酸塩(72.7 mg, 収率79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.09 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.07-2.19 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.84 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.90 (3H, s), 3.06 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 4.04 (2H, s), 7.29 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

実施例 4 2 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸エチル 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(700 mg, 1.50 mmol)、10%パラジウム-炭素(160 mg, 0.15 mmol)のエタノール混合液(15 ml)を水素雰囲気下、室温で一時間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して3-[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸エチル(480 mg, 収率68%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.30 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 2.72 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.96-4.07 (4H, m), 4.18 (1H, brs), 6.98 (2H, d,  $J = 7.91$ ), 7.24 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸エチル (73.0 mg, 0.156 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸エチル 二塩酸塩 (58.3 mg, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.08-2.21 (1H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.82-2.85 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.05 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.00-4.07 (4H, m), 7.27 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

【0094】

実施例 43 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸 二塩酸塩

1) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸エチル (407 mg, 0.868 mmol) のテトラヒドロフラン混合溶液 (10 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.30 ml, 4.30 mmol) を加えて 50℃ で 5 時間攪拌した。反応液を 6 規定塩酸 (0.8 ml) で中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸 (255 mg, 収率60%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.05-2.17 (1H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.75-2.87 (5H, m), 2.97 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.05 (2H, s), 7.17 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

2) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸 (100 mg, 0.234 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパン酸 二塩酸塩 (94.2 mg, 収率97%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.09 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.09-2.22 (1H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.80-2.88 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.05 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.05 (2H, s), 7.26 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 44 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルピリジン-3-イル]アセトアミド

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル (2.50 g, 5.50 mmol) から、実施例 5-1) と同様の方法により、{[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.40 g, 収率60%) を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.02 (3H, d,  $J = 7.4$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 4.04 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.20 (1H, brs), 4.36 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 7.35$  Hz).

2) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.20 g, 2.81 mmol) から、実施例 5-2) と同様の方法により、{[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (0.82 g, 収率67%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.05 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.77 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 2.81-2.86 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.05-4.06 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 7.05 (2H, d, 7.9 Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz),



3) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (0.82 g, 1.88 mmol) から、実施例 6-1) と同様の方法により {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (814 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.98-1.05 (9H, m), 1.38 (9H, s), 1.66-1.77 (2H, m), 2.08-2.19 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.76-2.80 (4H, m), 3.37 (2H, s), 3.92-3.97 (2H, m), 4.59 (1H, brs), 7.70 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

4) {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (300 mg, 0.84 mmol) から、実施例 8-3) と同様の方法により 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルピリジン-3-イル]アセトアミド (31 mg, 収率10%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.63-1.71 (2H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.71-2.76 (2H, m), 2.79 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.33 (2H, s), 3.53 (2H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

実施例 45 5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化イソバレリル (11.5 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (10 g) として得た。

2) 5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル (5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (9.96 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (12.11 g, 収率74%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.09 g, 10 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (3.39 g, 収率83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.00 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (9H, s), 2.19-2.33 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 2.94 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.20-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (3.25 g, 8 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (2.85 g, 収率86%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (9H, s), 1.38 (2H, brs), 2.16-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.67 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.62 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

【0095】

実施例 46 5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (0.41 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.39 g, 収率92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.68 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.88 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.79 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.12

(3H, brs).

実施例 4 7 ( {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン p-トルエンスルホン酸塩

1) p-トルエンスルフィン酸ナトリウム (9.0 g, 50.5 mmol) のエタノール (50 mL) 懸濁液に、プロモアセトン (6.92 g, 50.5 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 30 分間加熱還流し、室温に冷却後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン (8.0 g, 収率 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.37 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

2) 1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン (2.0 g, 9.4 mmol)、p-トルアルデヒド (1.14 g, 9.4 mmol)、ピペリジン (0.093 mL, 0.94 mmol)、酢酸 (0.11 mL, 1.9 mmol) およびトルエン (100 mL) からなる混合物を、Dean-Stark トラップを用いて 3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-(4-メチルフェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ブタ-3-エン-2-オンを粗精製物 (3.5 g) として得た。

3) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (14.3 g, 100 mmol) と酢酸 (6.0 g, 10 mmol)、酢酸アンモニウム (38.5 g, 500 mmol) およびトルエン (200 mL) の混合物を Dean-Stark トラップを用いて 17 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エンニトリルを混合物 (8.2 g) として得た。該混合物 (0.65 g) と、前記 2) で得られた粗精製物 (1.7 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、12 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.3 g, 収率 64%) を白色粉末として得た。

EIMS ( $M+1$ ): 421

4) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.13 g, 2.7 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル (0.77 g, 収率 68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.91 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.07 (3H, s), 6.86 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.08 (4H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

融点 129-131°C

5) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル (0.69 g, 1.6 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、( {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン (0.64 g, 収率 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.41 (2H, brs), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.96 (3H, s), 3.40 (2H, s), 6.76 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

6) ( {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン p-トルエンスルホン酸塩 (0.57 g, 収率 63%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.84 (3H, s), 3.57 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.11 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.25-7.30 (4H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.76 (3H, brs).

融点 234-235°C

実施例 48 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) とフェニルアセチルクロリド (14.5 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-4-フェニルブタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (16 g) として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (16 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (14.1 g, 収率 79%) を油状物として得た。

3) 2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.43 g, 10 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (2.92 g, 収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.10 (9H, s), 2.19-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.94 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.28 (2H, s), 7.16-7.32 (9H, m).

4) 2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (4.40 g, 10 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (2.45 g, 収率 55%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.05 (9H, s), 1.26 (2H, brs), 2.21-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.62 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.11-7.31 (9H, m).

【0096】

実施例 49 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (0.44 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.38 g, 収率 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.16-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.77 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.13 (2H, s), 7.15-7.31 (9H, m), 8.16 (3H, brs).

実施例 50 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸 二塩酸塩

1) 3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル (9.61 g, 50 mmol) と酢酸アンモニウム (19.27 g, 250 mmol) から、実施例 12-1) と同様の方法により、3-アミノ-3-フェニルアクリル酸エチルを粗精製物 (9.5 g) として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (9.5 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチル (9.52 g, 収率 59%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチル (4.81 g, 12 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸 エチル (4.11 g, 収率 85%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.29-2.44 (4H, m), 3.05 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.91 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.26-7.33 (4H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.624-7.69 (2H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル (4.40 g, 10 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル (3.63 g, 収率90%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.03 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.36 (2H, bs), 2.29-2.42 (4H, m), 2.90 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.70 (2H, s), 3.81 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.35-7.43 (3H, m), 7.62-7.65 (2H, m).

5) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル (0.40g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸 二塩酸塩 (0.31g, 収率88%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.24-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.93 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.82 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.26-7.32 (4H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.38 (3H, brs).

実施例 51 5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 3-オキソペンタン酸メチル (6.50 g, 50 mmol) と酢酸アンモニウム (19.27 g, 250 mmol) から、実施例 12-1) と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸メチルを粗精製物 (6.4 g) として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル (5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (3.2 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (4.12 g, 収率48%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (4.06 g, 12 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (3.41 g, 収率84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.32 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.85 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.96 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.59 (3H, s), 7.24-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (4.40 g, 10 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (2.49 g, 収率73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.29 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.18-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.77 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.49 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.11 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

【0097】

実施例 52 5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (0.34 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.30 g, 収率82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 3.00 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.

81 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 5 3 5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸マレイン酸塩

5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (114 mg, 0.350 mmol)、アセトニトリル (2 mL) および水 (2 mL) の混合溶液にマレイン酸 (40.6 mg, 0.350 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。マレイン酸が溶解した後、アセトニトリル (8 mL) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸マレイン酸塩 (9.26 mg, 60%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.01 (2H, s), 7.177.21 (2H, m), 7.277.31 (2H, m).

実施例 5 4 5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸酒石酸塩

5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (114 mg, 0.350 mmol)、アセトニトリル (2 mL) および水 (2 mL) の混合溶液に酒石酸 (40.6 mg, 0.350 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。酒石酸が溶解した後、アセトニトリル (8 mL) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、5-アミノメチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸酒石酸塩 (129 mg, 77%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.96 (2H, s), 7.157.19 (2H, m), 7.217.25 (2H, m).

実施例 5 5 5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化イソバレリル (11.5 mL, 110 mmol) から、実施例 2 5-1) と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (10 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (10 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.75 g, 収率22%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.38 g, 10 mmol) から、実施例 2 3-3) と同様の方法により、5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (1.66 g, 収率49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.06 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.22-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.00 (2H, s), 7.19-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (3.25 g, 8 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (1.34 g, 収率89%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.02 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.24 (2H, brs), 2.22-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.66 (2H, d, J = 7.5 Hz), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0098】

実施例 5 6 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) とフェニルアセチルクロリド (14.5 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-4-フェニルブタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (16 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (11.6 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (12.5 g, 収率 68%) を油状物として得た。

3) 2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (6.8 g, 10 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (6.8 g, 収率 100%) を得た。

4) 2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (3.18 g, 7 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.48 g, 収率 15%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (9H, s), 1.07 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.67 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.11-7.32 (9H, m).

実施例 57 5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化プロピオニル (9.6 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (8.5 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (8.5 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (6.0 g, 収率 38%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (5.92 g, 15 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (2.58 g, 収率 43%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.26 (9H, s), 1.34 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.41 (3H, s), 2.89 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.01 (2H, s), 7.20-7.29 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (2.36 g, 6 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (1.56 g, 収率 65%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.28 (2H, brs), 1.32 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.39 (3H, s), 2.80 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 58 5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.39 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.37 g, 収率 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.37 (3H, s), 2.78 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.92 (2H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.13 (3H, brs).

【0099】

実施例 59 5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコ

## チン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化ブチリル (11.4 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (9.2 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (16 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (10.1 g, 収率 61%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (9.8 g, 24 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピル-ニコチン酸 tert-ブチル (5.74 g, 収率 58%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.06 (9H, s), 1.26 (9H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.81-2.86 (2H, m), 3.00 (2H, s), 7.18-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (4.47 g, 11 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (3.36 g, 収率 74%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.02 (9H, s), 1.14 (2H, brs), 1.14 (9H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.72-2.77 (2H, m), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 60 5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (0.41 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩 (0.38 g, 収率 90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.02 (9H, s), 1.69-1.81 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.74-2.79 (2H, m), 2.94 (2H, brs), 3.84 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.14 (3H, brs).

実施例 61 5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化イソブチリル (11.4 ml, 110 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (9.2 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (9.2 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.91 g, 収率 30%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.90 g, 12 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (2.48 g, 収率 50%) を得た。

4) 5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (3.25 g, 8 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (1.26 g, 収率 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.32 (2H, brs), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.04-3.13 (1H, m), 3.66 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).



## 【0100】

実施例 62 5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.42 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.37 g, 収率88%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.25 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.36 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.81 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.18 (3H, brs).

実施例 63 5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.42 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.41 g, 収率93%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.89 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.02 (9H, s), 2.18-2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.91 (2H, s), 3.84 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.08 (3H, brs).

実施例 64 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル (0.45 g, 1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.43 g, 収率91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.82 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.14 (2H, s), 7.18-7.31 (9H, m), 8.17 (3H, brs).

実施例 65 5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル 二塩酸塩

1) 3-オキソヘプタンニトリル (64 g, 500 mmol) から実施例 1-2) と同様の方法により、6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (39 g, 収率24%) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.30-1.42 (2H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34-2.39 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.56 (1H, s), 5.77 (1H, s), 7.07-7.14 (4H, m)

2) 6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (25 g, 77 mmol) から、実施例 1-3) と同様の方法により、6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (25 g, 収率65%) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.40-1.52 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.60 (3H, s), 7.23-7.29 (4H, m)

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル (4 g, 11.9 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル (17 g, 収率68%) を油状物として得た。該油状物 (3 g) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。混合物を減圧下濃縮し、5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル 二塩酸塩を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.98-3.03 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.82 (2H, d,  $J$

= 5.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (3H, s).

【0101】

実施例 66 5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル (14 g, 42.9 mmol) から実施例 2-1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (16.3 g, 収率89%) を結晶として得た。

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (2.0 g, 4.7 mmol) から実施例 2-2) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.5 g, 収率77%) を結晶として得た。

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.7 g, 1.7 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.56 g, 収率86%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.03-3.08 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (3H, s).

実施例 67 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル 二塩酸塩

1) 3-オキシヘキサニトリル (60 g, 500 mmol) から実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (60 g, 収率39%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.54-1.66 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.32-2.41 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.56 (1H, s), 5.80 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (60 g, 193 mmol) から、実施例 1-3) と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (34.8 g, 収率58%) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.79-1.91 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.02-3.07 (2H, m), 3.60 (3H, s), 7.23-7.29 (4H, m).

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (22 g, 71.3 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (15 g, 収率67%) を油状物として得た。該油状物 (2 g) を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) を加えた。混合物を減圧下濃縮し、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル 二塩酸塩を粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.69-1.82 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.96-3.02 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (3H, s).

実施例 68 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (13 g, 41.6 mmol) から実施例 2-1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (12 g, 収率70%) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 3.49 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 5.1

H<sub>2</sub>), 4.25 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル (2 g, 4.8 mmol) から実施例 2-2) と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸 (1.6 g, 収率83%) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.67-2.72 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 4.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.16-7.22 (4H, m), 12.92 (1H, s).

3) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸 (0.7 g, 2.1 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸 二塩酸塩 (0.75 g, 収率96%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.69-1.82 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.01-3.07 (2H, m), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (3H, s).

#### 【0102】

実施例 69 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.00 g, 6.05 mmol) から実施例 2-1) と同様の方法により 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.60 g, 収率99%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.51 (3H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 7.07-7.20 (4H, m).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.60 g, 6.24 mmol) から実施例 2-2) と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 (2.01 g, 収率79%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.04 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.12-2.22 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.94 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m).

3) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 (0.28 g, 0.673 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.20 g, 収率76%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.04-1.13 (6H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.78-2.86 (3H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.42-7.51 (2H, m).

実施例 70 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.00 g, 6.38 mmol) から実施例 2-1) と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.49 g, 収率87%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.57 (3H, s), 4.13 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.36 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.34-7.44 (1H, m).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.49 g, 5.55 mmol) から実施例 2-2) と同様の方法で 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}$ -4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-

イソブチル-2-メチルニコチン酸 (2.22 g, 収率92%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.11-2.26 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.37 (1H, brs), 6.96-7.01 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 (0.28 g, 0.635 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法で5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (185 mg, 収率70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.19-2.29 (1H, m), 2.81-2.88 (3H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.64-7.72 (1H, m).

実施例 7 1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル (4.0 g, 32 mmol) および4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5.6 g, 32 mmol) から、実施例 29-1) と同様の方法により、2-(3-メチルブタノイル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロニトリルの粗精製物 (9.8 g) を得た。

2) 前記 1) で得られた粗精製物 (9.8 g) と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (5.47 g, 35 mmol) から、実施例 1-2) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (4.8 g, 収率36%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.28 (9H, s), 1.75-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

融点199-201°C

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (4.7 g, 11 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル (3.5 g, 収率76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (9H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.95 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

融点108-110°C

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル (3.5 g, 8.2 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル (3.3 g, 収率96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (9H, s), 1.38 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.80 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.60 (2H, s), 7.42 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

融点88-90°C

【0103】

実施例 7 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル (1.0 g, 2.3 mmol) から、実施例 24 と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 塩酸塩 (0.51 g, 収率53%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.75 (2H, s), 7.56 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.01 (2H, brs).

実施例 73 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸tert-ブチル

- 1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)および4-ホルミル安息香酸メチル(5.3 g, 32 mmol)から、実施例 29-1)と同様の方法により、4-(2-シアノ-5-メチル-3-オキソヘキサ-1-エン-1-イル)安息香酸メチルを粗精製物(10.1 g)として得た。
- 2) 前記 1) で得られた粗精製物(10.1 g)と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.25 g, 33 mmol)から、実施例 1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(5.9 g, 収率45%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.26 (9H, s), 1.75-2.00 (1H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.63 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.32 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

融点191-193°C

- 3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(5.7 g, 14 mmol)から、実施例 23-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル(5.4 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.94 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.96 (3H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 8.10-8.20 (2H, m).

融点108-109°C

- 4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル(5.3 g, 13 mmol)から、実施例 1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル(5.0 g, 収率94%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (9H, s), 1.49 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.59 (2H, s), 3.96 (3H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m).

融点77-81°C

実施例 74 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 塩酸塩

- 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル(0.80 g, 1.9 mmol)から、実施例 24)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 塩酸塩(0.50 g, 収率66%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.05-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.41 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

実施例 75 5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル

- 1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)および4-エチルベンズアルデヒド(4.3 g, 32 mmol)から、実施例 29-1)と同様の方法により、3-(4-エチルフェニル)-2-(3-メチルブタノイル)アクリロニトリルの粗精製物(8.8 g)を得た。

- 2) 前記 1) で得られた粗精製物(8.8 g)と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.47 g, 35 mmol)から、実施例 1-2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(7.8 g, 収率64%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.28 (9H, s), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.61 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 4.52 (1H, s), 5.55 (1H, brs), 7.10 (2H, d,  $J = 8.3$

Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

融点 165-166°C

3) 5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (7.8 g, 21 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル (5.2 g, 収率 67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.71 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.94 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.20-7.35 (4H, m).

融点 85-86°C

4) 5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル (7.2 g, 19 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル (7.0 g, 収率 97%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.17 (9H, s), 1.25 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.38 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.78 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.63 (2H, s), 7.15 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

融点 50-52°C

【0104】

実施例 76 5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル (0.70 g, 1.8 mmol) から、実施例 24 と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩 (0.52 g, 収率 79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 7.5$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.77 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.74 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.81 (1H, brs).

実施例 77 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル

1) 3-オキソペンタン酸メチル (13 g, 100 mmol) と酢酸アンモニウム (38.5 g, 500 mmol) から、実施例 12-1) と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸メチルを粗精製物 (20 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.1 g, 32 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (4.5 g, 32 mmol)、および前記 1) で得られた粗精製物 (3.2 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (1.4 g, 収率 23%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.05 (3H, m), 1.01 (9H, s), 2.20 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 2.37 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 2.77 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.58 (3H, s), 4.60 (1H, s), 5.63 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (1.4 g, 3.7 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル (0.58 g, 収率 43%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.33 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.87 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 3.03 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

融点 120-121°C

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル (0.57 g, 1.5 mmol) から、実施例 23-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロ

4-フェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.49 g, 収率85%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.30 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.42 (2H, brs), 2.77 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.89 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

実施例 78 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.42 g, 1.1 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.52 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.30 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.78 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.87 (2H, s), 3.51 (3H, s), 4.18 (3H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.47 g, 0.99 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸(0.37 g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.24 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.33 (9H, s), 2.73 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 2.73 (2H, s), 3.92 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J = 4.5$  Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 13.05 (1H, brs).

融点71-72°C

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸(0.30 g, 0.65 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.24 g, 収率83%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.79 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 2.90 (2H, brs), 3.83 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.12 (3H, brs).

融点230-235°C

【0105】

実施例 79 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(5.67 g, 36.7 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(5.16 g, 36.7 mmol)、および3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチル(5.98 g, 30 mmol)から実施例 1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.00 g, 収率16%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.04 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.21 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.28 (9H, s), 2.20 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.33 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 4.07-4.30 (1H, m), 4.55 (1H, s), 5.65 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.22-7.35 (2H, m).

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.00 g, 4.66 mmol)から実施例 23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(1.91 g, 収率96%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 1.27 (9H, s), 1.32 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.00 (2H, s), 3.13-3.25 (1H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(1.80 g, 4.27 mmol)から実施例 23-4)と同様の方法により、5-(



アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (1.24 g, 収率67%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.21 (9H, s), 1.30 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.85 (2H, s), 3.01-3.16 (1H, m), 3.64 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

実施例 80 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (406 mg, 0.941 mmol) から実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イソプロピルニコチン酸 二塩酸塩 (393 mg, 収率93%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.25 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.88 (2H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.81 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.11 (3H, brs).

実施例 81 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (4.14 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (4.64 g, 33 mmol)、および3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチル (5.98 g, 30 mmol) から実施例 1-2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (6.18 g, 収率50%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, dd,  $J = 8.5, 6.8$  Hz), 1.14 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.28 (9H, s), 1.81-1.98 (1H, m), 2.25 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.09-4.26 (1H, m), 4.55 (1H, s), 5.71 (1H, s), 7.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.25-7.27 (2H, m).

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (6.16 g, 14.8 mmol) から実施例 23-3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (6.10 g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.26 (9H, s), 1.32 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.22-2.39 (1H, m), 2.95 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (6.10 g, 1.48 mmol) から実施例 23-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (5.52 g, 収率89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.21 (9H, s), 1.30 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.23-2.39 (1H, m), 2.78 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.01-3.16 (1H, m), 3.59 (1H, s), 7.22 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

【0106】

実施例 82 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル (404 mg, 0.969 mmol) から実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸 二塩酸塩 (263 mg, 収率62%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.20-2.39 (1H, m), 2.83 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.01-3.19 (1H, m), 3.77 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.14 (3H, brs).

実施例 83 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸tert

## tert-ブチル

1) メルドラム酸 (17.3 g, 120 mmol) と塩化イソバレリル (15.8 ml, 132 mmol) から、実施例 25-1) と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗精製物 (20.2 g) として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル (4.1 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (4.6 g, 33 mmol) および前記 1) で得られた粗精製物 (10.1 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (10.2 g, 収率 72%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.05 (12H, m), 1.29 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.60 (1H, s), 5.51 (1H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

融点 166-168°C

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (9.8 g, 23 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチルニコチン酸 tert-ブチル (9.6 g, 収率 99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.00 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (9H, s), 2.15-2.40 (2H, m), 2.76 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.95 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチルニコチン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.3 mmol) から、実施例 23-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 tert-ブチル (0.97 g, 収率 96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.20 (9H, s), 1.48 (2H, brs), 2.15-2.35 (2H, m), 2.67 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 2.80 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.61 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

実施例 84 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 tert-ブチル (0.90 g, 2.1 mmol) から、実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.92 g, 収率 98%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.10-2.35 (2H, m), 2.66 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.84 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.79 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.17 (3H, brs).

融点 205°C (分解)

実施例 85 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル (4.6 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (4.6 g, 33 mmol) および実施例 83-1) で得られた 3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルの粗精製物 (10.1 g) から、実施例 1-2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを粗精製物 (7.9 g) として得た。

2) 前記 1) で得られた粗精製物 (7.9 g) から、実施例 23-3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (5.5 g, 収率 37%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.06 (9H, s), 1.26 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.76 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (2H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブ

チル(5.2 g, 12 mmol)から、実施例 23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(4.5 g, 収率86%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.02 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.86 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.67 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 2.87 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

【0107】

実施例 86 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.1 mmol)から、実施例 24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.29 g, 収率56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.02 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.66 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 2.91 (2H, s), 3.84 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.12 (3H, brs).

融点251℃ (分解)

実施例 87 [5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトニトリル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(10 g, 22.7 mmol)から実施例 5-1)と同様の方法により、[5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(4.5 g, 収率48%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.84 (2H, s), 4.10 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.16 (1H, s), 4.36 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

2) [5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.9 g, 2.2 mmol)、トリエチルアミン(0.4 g, 4.0 mmol)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)からなる混合物を0℃に冷却し、メタンスルホンクロリド(0.3 g, 2.6 mmol)を滴下して加えた。反応液を飽和重曹水にかけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、[メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.85 g, 収率79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.86 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.17 (1H, s), 4.91 (2H, s), 7.04 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

(4.5 g, 収率48%)を白色粉末として得た。

3) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.84 g, 1.7 mmol)をジメチルスルホキシド(10 mL)に溶解し、シアン化カリウム(0.14 g, 2.0 mmol)を加えて、60℃で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.45 g, 収率63%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.17 (1H, s), 7.05 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

4) [5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル(0.4 g, 0.95 mmol)から実施例 2-3)と同様の方

法により、[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトニトリル 二塩酸塩(0.28 g, 76%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.80 (2H, d,  $J$  = 5.3 Hz), 7.24 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 8.20 (3H, s).

実施例 88 2-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.35 g, 0.83 mmol)から実施例 6-1)と同様の方法により、[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.3 g, 82%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.10 (2H, d,  $J$  = 4.9 Hz), 4.19 (1H, s), 5.15 (1H, s), 5.20 (1H, s), 7.00 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.24 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz).

2) 、[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.22 g, 0.5 mmol)から実施例 6-2)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩 (0.18 g, 85%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.38 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 8.24 (3H, s).

#### 【0108】

実施例 89 酢酸[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.3 g, 0.73 mmol)、トリエチルアミン(0.1 g, 1.0 mmol)、およびテトラヒドロフラン(20 mL)からなる混合物を0℃に冷却し、アセチルクロリド(0.06 g, 0.8 mmol)を滴下して加えた。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、酢酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.26 g, 収率76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.85 (2H, s), 4.11 (2H, d,  $J$  = 4.9 Hz), 4.17 (1H, s), 4.76 (2H, s), 7.00 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.22 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz).

2) 酢酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.12 g, 0.26 mmol)から実施例 2-3)と同様の方法により、酢酸[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル 二塩酸塩(99 mg, 90%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 8.23 (3H, s).

実施例 90 {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チオ)メチル]ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(3.06 g, 7.68 mmol)と、トリエチルアミン(1.8 mL, 12.9 mmol)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)からなる混合物を0℃に冷却し、メタンスルホンクロリド(0.89 mL, 11.5 mmol)を滴下して加えた。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗精製物として得た。該粗

精製物をN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、炭酸カルシウム (1.77 g, 12.8 mmol) と4-(メチルチオ)ベンゼンチオール (1.00 g, 6.40 mmol) を加えて50℃で1時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)チオ}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.43 g, 収率99%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.75 (2H, s), 4.02 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.18 (1H, brs), 6.98 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)チオ}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (508 mg, 0.947 mmol) から実施例2-3)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)チオ}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (380 mg, 収率79%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 3.76 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 3.87 (2H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例91 {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルチオ)フェニル)チオ}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.10 g, 2.05 mmol) のメタノール (15 ml)、水 (1.5 ml)、テトラヒドロフラン (1.5 ml) 混合溶液に硫酸 (21 mg, 1.23 mmol) とオキシソ (登録商標) (3.78 g, 6.15 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた白色固体をジイロプロピルエーテルで洗浄し、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.06 g, 収率86%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.09 (3H, s), 4.00 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.19 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (511 mg, 0.851 mmol) から実施例2-3)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル}メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (480 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 3.00 (2H, brs), 3.34 (3H, s), 3.68 (2H, brs), 7.03 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.26 (3H, brs).

#### 【0109】

実施例92 (6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]メチル}-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルアミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル (0.35 g, 0.71 mmol) と2-メルカプト-1-メチルトリアゾール (99 mg, 0.86 mmol) から、実施例33-1)と同様の方法

により [(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]メチル]-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.28 g, 77%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.41 (3H, s), 4.07 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.17 (3H, s), 7.02 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.08 (1H, s).

2) [(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]メチル]-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.18 g, 0.35 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]メチル]-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチルアミン 二塩酸塩

(0.12 g, 72%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.05 (2H, s), 7.13 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.25 (3H, s), 8.74 (1H, s).

実施例93 [(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル)メチルアミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.35 g, 0.71 mmol)と2-メルカプトチアゾール(100 mg, 0.86 mmol)から、実施例33-1)と同様の方法により[(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 69%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.84 (2H, s), 4.08 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.17 (3H, s), 7.03 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz).

2) [(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.15 g, 0.29 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル)メチルアミン 二塩酸塩(0.11 g, 80%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 8.17 (3H, s).

実施例94 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル 二塩酸塩

1) {[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1750 mg, 4.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 ml) にトリエチルアミン (1.2 ml, 8.4 mmol) を加え、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (780  $\mu\text{l}$ , 8.4 mmol) を氷冷下滴下し、その後30分間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して {[5-シアノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1130 mg, 収率68%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.40 (9H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.18 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 7.13 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

2) {[5-シアノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.25 mmol) から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (81 mg, 収率88%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.21-2.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.82 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.33-7.40 (4H, m), 8.50 (3H, brs).

【0110】

実施例 95 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]尿素 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) にトリエチルアミン (170  $\mu\text{l}$ , 1.5 mmol) を加え、ジフェニルホスホリルアジド (260  $\mu\text{l}$ , 1.5 mmol) を氷冷下滴下し、その後30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をトルエン (3 ml) に溶解し加熱還流下1時間撹拌した。反応液に25%アンモニア水 (3 ml) を加えさらに100℃で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (101 mg, 収率24%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.10 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.24 (1H, brs), 4.38 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.01 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz).

2) {[5-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.23 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]尿素 二塩酸塩 (84 mg, 収率92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.0 (2H, brs), 3.80 (2H, brs), 3.83 (1H, brs), 5.94 (1H, brs), 7.20 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.28 (3H, brs).

実施例 96 N'-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル尿素 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) から、実施例 95-1) と同様の方法により、{[5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (158 mg, 収率35%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.71 (6H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 4.08 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.23 (1H, brs), 5.32 (1H, s), 7.02 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) {[5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (158 mg, 0.35 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、N'-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル尿素 二塩酸塩 (108 mg, 収率73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.17-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (9H, s), 3.09 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 7.20 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.86 (1H, brs), 8.39 (3H, brs).

実施例 97 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル 二塩酸塩



1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (3700 mg, 8.9 mmol) から、実施例 95-1) と同様の方法により、[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (1600 mg, 収率35%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.16 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.08 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 5.70 (1H, brs), 6.95 (2H, brs), 7.17 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.36 (3H, m).

2) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (75 mg, 0.14 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル 二塩酸塩 (54 mg, 収率76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.15-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.79 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.14-7.18 (4H, m), 7.29-7.35 (5H, m), 8.29 (3H, brs), 9.08 (1H, brs).

#### 【0111】

実施例 98 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンアミン 三塩酸塩

1) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (1500 mg, 2.9 mmol) のエタノール溶液 (100 ml) に5%パラジウム-炭素 (150 mg) を加えて水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1000 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.09-2.16 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.65 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.28 (2H, s), 4.02 (2H, brs), 4.22 (1H, brs), 7.06 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

2) [5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (50 mg, 0.13 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンアミン 三塩酸塩 (34 mg, 収率62%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.97-2.08 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.69 (2H, s), 5.40 (3H, brs), 7.26 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 99 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 二塩酸塩

[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (100 mg, 0.26 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にトリエチルアミン (54  $\mu\text{l}$ , 0.39 mmol) を加え、メタンスルホンクロリド (30  $\mu\text{l}$ , 0.39 mmol) を室温で加え、その後3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。該油状物の酢酸エチル (1 ml) 溶液に、4規定塩酸の酢酸エチル溶液 (1 ml) を加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 二塩酸塩 (25mg, 収率22%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.18-2.24 (1H, m), 2.20 (3H, s),

2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.28 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.32 (3H, brs), 9.27 (1H, brs).

実施例 100 N-[5-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)スルホニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (100 mg, 0.26 mmol) から、実施例 99 と同様の方法により、N-[5-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)スルホニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド 二塩酸塩 (58 mg, 収率39%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.02 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.18-2.23 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.84 (2H, brs), 3.69 (2H, brs), 6.92-6.97 (4H, m), 8.10 (3H, brs), 9.89 (1H, brs).

#### 【0112】

実施例 101 {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 三塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.16 g, 2.91 mmol)、トリエチルアミン (0.8 mL, 5.82 mmol)、およびテトラヒドロフラン (15 mL) からなる混合物を  $0^\circ\text{C}$  に冷却後、メタンスルホンクロリド (500 mg, 4.37 mmol) を滴下した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗精製物として得た。該粗精製物を N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (379 mg, 5.82 mmol) を加えて  $80^\circ\text{C}$  で30分間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と10%パラジウム-炭素 (304 mg, 0.291 mmol) のエタノール混合液 (15 mL) を水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (690 mg, 収率60%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.41 (2H, brs), 2.14-2.23 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.02 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.18 (1H, brs), 7.02 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz).

2) {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (200 mg, 0.503 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 三塩酸塩 (204 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.13-2.24 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.98 (2H, brs), 3.76 (4H, brs), 7.34-7.45 (4H, m), 8.51 (6H, brs).

実施例 102 N-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

1) {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 0.729 mmol)、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.09 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に塩化4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニル (223 mg, 0.875 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、{2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル]アミノ}メチル}ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-

ブチル (391 mg, 収率87%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.36 (9H, s), 2.13-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.08 (3H, s), 3.83 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 3.97 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 6.84 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

2) (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-(メチルスルホニル)フェニル)スルホニル]アミノ)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸tert-ブチル (391 mg, 0.635 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、N-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩 (370 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.70-2.82 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 7.11-7.21 (4H, m), 7.83 (2H, dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.31 (3H, brs).

実施例 103 ([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (300 mg, 0.63 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (223  $\mu\text{l}$ , 1.6 mmol) とグリシンエチルエステル1塩酸塩 (100 mg, 0.7 mmol) を加え、60℃で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル (185 mg, 収率61%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.22 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.18 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.09 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.18 (1H, brs), 7.03 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) ([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル (60 mg, 0.12 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル 三塩酸塩 (57 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.11-2.24 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.92 (3H, brs), 3.03 (2H, brs), 3.61 (2H, s), 3.72 (2H, brs), 4.06 (2H, s), 4.08 (2H, q,  $J = 6.9$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.43 (3H, brs).

#### 【0113】

実施例 104 ([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸 三塩酸塩

1) ([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル (100 mg, 0.2 mmol) のエタノール (3 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、80℃で15時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸 (92 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.91 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.35 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.97 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.76 (2H,

s), 6.78 (1H, brs), 7.18 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) ([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸 (90 mg, 0.2 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸 三塩酸塩 (75 mg, 収率80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.14-2.21 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.72 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.35 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.37 (3H, brs), 9.29 (1H, brs).

実施例 105 4-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-2-ピペラジノン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (300 mg, 0.63 mmol) から、実施例 103-1) と同様の方法により、([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(3-オキソ-1-ピペラジニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (78 mg, 収率77%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.23 (1H, m), 2.49 (5H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.89 (2H, s), 3.22 (2H, brs), 3.28 (2H, s), 4.01 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.20 (1H, brs), 5.69 (1H, brs), 6.96 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) ([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(3-オキソ-1-ピペラジニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (75 mg, 0.15 mmol) から、実施例 2-3) と同様の方法により、4-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-2-ピペラジノン 三塩酸塩 (64 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.91 (2H, s), 2.09-2.14 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (3H, brs), 3.18 (4H, brs), 3.75 (2H, brs), 7.30 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.41 (1H, brs), 8.52 (3H, brs).

実施例 106 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-2,4-イミダゾリジンジオン 二塩酸塩

1) [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.25 mmol) とヒダントイン (38 mg, 0.38 mmol) とトリブチルフォスフィン (95  $\mu\text{l}$ , 0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (96 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、不溶物をろ取り、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [5-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (68 mg, 収率57%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.77 (2H, s), 3.99 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.23 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 5.10 (1H, brs), 7.07 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

2) [5-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2-3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-2,4-イミダゾリジンジオン 二塩酸塩 (54 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 3.71 (4H, s), 4.35 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.00 (1H, brs), 8.30 (1H, brs).

【0114】

実施例 107 1-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,5-ピペラジンジオン 二塩酸塩

1) Z-グリシン (1.2 g, 6 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (10  $\mu$ l) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に塩化オキサリル (530  $\mu$ l, 6 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を、([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル (104 g, 3 mmol), ピリジン (970  $\mu$ l, 12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下滴下後、3 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた油状物をエタノール (10 ml) に溶解した。5%パラジウム-炭素 (100 mg) を加えて水素雰囲気下室温で 2 時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (35 mg, 収率 2.4%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.03 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.24 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.98 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz).

2) [5-[(2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2-3) と同様の方法により、1-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,5-ピペラジンジオン 二塩酸塩 (14 mg, 収率 60%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.19 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.73 (2H, brs), 4.31 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.06 (1H, brs), 8.24 (3H, brs).

実施例 108 [2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) アセトフェノン (8.40 g, 70 mmol) および p-トルアルデヒド (8.40 g, 70 mmol) のエタノール溶液 (140 ml) に水酸化ナトリウム (7.0 g, 175 mmol) を加えて 3 日間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジエチルエーテルで洗浄して、(2E)-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニルプロパ-2-エン-1-オン (9.12 g, 収率 59%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.47-7.62 (6H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 8.00-8.03 (2H, m).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル (5.0 g, 40 mmol) と酢酸 (2.3 ml, 40 mmol)、酢酸アンモニウム (15.4 g, 200 mmol) および トルエン (250 mL) の混合物を Dean-Stark トラップを用いて 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残留物 (4.5 g) を得た。該残留物 (2.25 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、(2E)-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニルプロパ-2-エン-1-オン (3.69 g, 16.6 mmol) と水酸化ナトリウム (0.8 g, 20 mmol) を添加して 3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和塩化アンモニウム水で洗浄して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルニコチノニトリル (2.68 g, 収率 49%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.35-2.48 (4H, m), 3.06 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.49-7.56 (5H, m), 7.67 (1H, s), 8.07-8.13 (1

H, m).

3) 2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルニコチノニトリル (2.65 g, 8.12 mmol) から実施例 1-4) と同様の方法により、{[2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン (1.70 g, 収率63%) を黄色油状物として得た。該油状物を4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (20 ml) に溶解した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色個体をジイロプロピルエーテルで洗浄して、{[2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (1.99 g, 収率96%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.34-2.41 (4H, m), 2.94 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.00 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, s), 8.15 (2H, dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz), 8.43 (3H, brs).

実施例 109 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 マレイン酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 4.80 mmol) を水 (15 ml)、アセトニトリル (15 ml) の混合溶媒に加熱還流下10分間攪拌して溶解した。得られた溶液にマレイン酸 (558 mg, 4.80 mmol) を加えた後、同温度で10分間攪拌した。得られた溶液にアセトニトリル (200 ml) を加えた後、室温まで放冷し、0℃で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、アセトニトリル (30 ml) で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 マレイン酸塩 (667 mg, 収率32%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.74 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.79 (2H, s), 6.01 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz).

#### 【0115】

実施例 110 5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

1) 4-メトキシアセト酢酸メチル (5.85 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、ピペリジン (340 mg, 4 mmol) および酢酸 (240 mg, 4 mmol) のイソプロパノール溶液 (40 ml) を室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (4.71 g, 30.0 mmol) から実施例 1-2) と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチル5-tert-ブチル (5.85 g, 収率50%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.45-3.46 (3H, m), 3.62-3.63 (3H, m), 4.55-4.76 (2H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 6.94 (1H, brs), 7.01 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

2) 2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチル5-tert-ブチル (5.85 g, 15.1 mmol) から実施例 23-3) と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチル5-tert-ブチル (3.78 g, 収率65%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.13-7.15 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m).

3) 2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチル5-tert-ブチル (3.78 g, 9.81 mmol) のトルエン (50 mL) 懸濁液を-78℃に冷却し、1.50M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (25 mL, 24.5 mmol) を15分間かけて滴下した。混合液を-78℃で30分間攪拌した後、0℃に昇温して、更に10分間攪拌した。反応液にメタノール (0.5 mL) を添加し、硫酸ナトリウム10水和物 (8.1 g, 9.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (810 mg, 収率23%) を黄色油



状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.50 (3H, s), 4.39 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 4.76 (2H, s), 7.21 (4H, s).

4) 5-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (810 mg, 2.27 mmol) と、トリエチルアミン(0.63 mL, 4.54 mmol)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)からなる混合物を0℃に冷却後、メタンスルホンクロリド(0.26 mL, 3.40 mmol)を滴下した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(296 mg, 4.54 mmol)を加えて、80℃で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物と10%パラジウム-炭素 (242 mg, 0.227 mmol) のエタノール混合液 (30 mL) を水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (600 mg, 収率74%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

5) 5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (600 mg, 1.69 mmol) から実施例 2 4-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (533 mg, 収率84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.86 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.76 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.10 (3H, brs).

実施例 1 1 1 5,6-ビス(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 三塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル (5.4 g, 22.0 mmol) から実施例 1 0 8-2) と同様の方法により、3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-2-エン酸エチル (5.37g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.46 (9H, s), 3.77 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.12 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.55 (1H, s).

2) アセト酢酸tert-ブチル (4.75 g, 30 mmol)、p-トルアルデヒド (4.51 g, 37.5 mmol)、ピペリジン (0.30 mL, 3.00 mmol)、およびエタノール (0.2 mL) からなる混合物を室温で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-2-エン酸エチル (5.37 g, 22.0 mmol) を80℃で30分間加熱攪拌した後、さらに130℃で3時間加熱攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-5-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (1.95 g, 収率18%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22-1.28 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.27 (6H, s), 4.04-4.18 (3H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 4.87 (1H, s), 5.35 (1H, brs), 7.01 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

3) 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-5-(エトキシカルボニル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (1.95 g, 4.01 mmol) から実施例 2 3-3) と同様の方法により、2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル5-tert-ブチル (1.94 g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.02 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.50 (2H, d,  $J = 4.7$  Hz), 5.87 (1H



, brs), 7.13 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

3) 2-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル5-*tert*-ブチル (1.94 g, 4.00 mmol) から実施例 1 10-3) と同様の方法により、6-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸*tert*-ブチル (1.45 g, 収率82%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.38 (1H, brs), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.54 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.87 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz).

4) 6-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸*tert*-ブチル (1.45 g, 3.28 mmol) から実施例 110-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-[[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸*tert*-ブチル (580 mg, 収率40%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.18 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 4.7 Hz), 6.22 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

5) 5-(アミノメチル)-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (580 mg, 1.31 mmol) から実施例24-1) と同様の方法により、5,6-ビス(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸三塩酸塩 (510 mg, 収率99%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.84–3.89 (2H, m), 4.51–4.61 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.42 (3H, brs), 8.54 (3H, brs).

【0 1 1 6】

実施例 112 5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 塩酸塩

1) アセト酢酸tert-ブチル (4.75 g, 30 mmol)、p-トルアルデヒド (4.51 g, 37.5 mmol)、ピペリジン (0.30 ml, 3.00 mmol)、およびエタノール (0.2 ml) からなる混合物を、室温で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物とシアノ酢酸エチル (6.79 g, 60.0 mmol)、酢酸アンモニウム (11.6 g, 150 mmol) を140℃で3時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (0.87 g, 収率9%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.24–7.31 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (0.50 g, 1.54 mmol) から実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチルを白色固体として得た。続いて実施例 2-1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (210 mg, 収率32%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 12.39 (1H, brs).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフエニル)ニコチン酸 tert-ブチル (210 mg, 0.490 mmol) から実施例 24-1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフエニル)ニコチ

ン酸 塩酸塩 (167 mg, 収率99%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.51 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (3H, brs), 12.42 (1H, s), 12.74 (1H, s).

実施例 113 5-(アミノメチル)-N,6-ジイソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

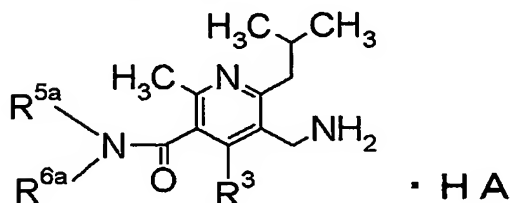
5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (23.9 mg, 0.06 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (11.0 mg, 0.072 mmol) および1-エチル-3(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (13.8 mg, 0.072 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.25 ml) -ジクロロメタン (0.4 ml) 混合溶媒に溶解し、50℃で2日間攪拌した。反応液をジクロロメタン (3 ml) で希釈した後、飽和重曹水 (0.5 ml)、飽和食塩水 (0.5 ml) で順次洗浄した。有機層にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を分取HPLCで精製して5-(アミノメチル)-N,6-ジイソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ニトリフルオロ酢酸塩 (22.4 mg, 収率63%) を黄色油状物として得た。

EIMS (M+1): 368

【0117】

実施例 114 ~ 168 の化合物は、実施例 113 と同様の方法により合成した。

【化12】



【0118】

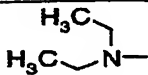



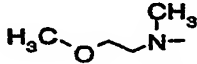
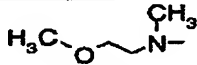
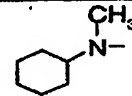
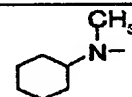
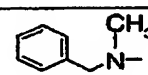
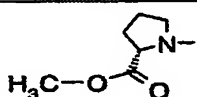
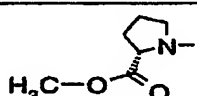
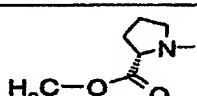
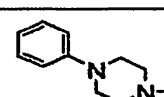
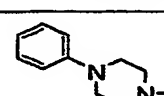
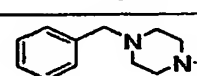
【表 1】

実施例	$-NR^{5a}R^{6a}$	$-R^9$	EIMS (M+1)	HA
113		4-Me-Phenyl	368	2CF <sub>3</sub> COOH
114		4-Me-Phenyl	368	2CF <sub>3</sub> COOH
115		4-Me-Phenyl	380	2CF <sub>3</sub> COOH
116		4-Me-Phenyl	402	2CF <sub>3</sub> COOH
117		4-Me-Phenyl	416	2CF <sub>3</sub> COOH
118		4-Me-Phenyl	384	2CF <sub>3</sub> COOH
119		4-Me-Phenyl	432	2CF <sub>3</sub> COOH
120		4-F-Phenyl	436	2CF <sub>3</sub> COOH
121		2,6-di-F-Phenyl	454	2CF <sub>3</sub> COOH
122		4-Me-Phenyl	460	2CF <sub>3</sub> COOH
123		4-F-Phenyl	464	2CF <sub>3</sub> COOH
124		2,6-di-F-Phenyl	482	2CF <sub>3</sub> COOH
125		4-Me-Phenyl	430	2CF <sub>3</sub> COOH
126		4-F-Phenyl	434	2CF <sub>3</sub> COOH
127		2,6-di-F-Phenyl	452	2CF <sub>3</sub> COOH

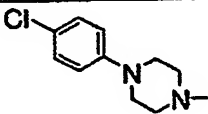
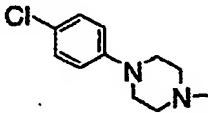
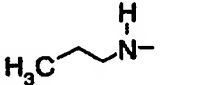
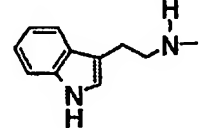
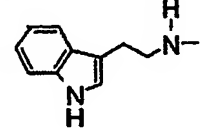
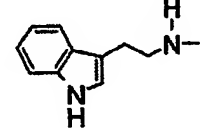
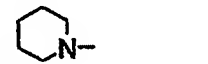
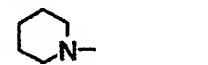
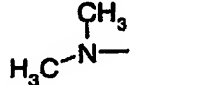
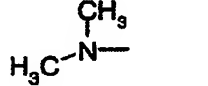
【表2】

実施例	$-\text{NR}^{5a}\text{R}^{6a}$	$-\text{R}^3$	EIMS (M+1)	HA
128		4-Me-Phenyl	437	2CF <sub>3</sub> COOH
129		4-F-Phenyl	440	2CF <sub>3</sub> COOH
130		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF <sub>3</sub> COOH
131		4-Me-Phenyl	437	2CF <sub>3</sub> COOH
132		4-F-Phenyl	440	2CF <sub>3</sub> COOH
133		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF <sub>3</sub> COOH
134		4-Me-Phenyl	437	2CF <sub>3</sub> COOH
135		4-F-Phenyl	440	2CF <sub>3</sub> COOH
136		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF <sub>3</sub> COOH
137		4-Me-Phenyl	412	2CF <sub>3</sub> COOH
138		4-Me-Phenyl	412	2CF <sub>3</sub> COOH
139		2,6-di-F-Phenyl	434	2CF <sub>3</sub> COOH
140		4-Me-Phenyl	354	2CF <sub>3</sub> COOH
141		4-Me-Phenyl	366	2CF <sub>3</sub> COOH
142		4-F-Phenyl	370	2CF <sub>3</sub> COOH
143		2,6-di-F-Phenyl	388	2CF <sub>3</sub> COOH

【表 3】

実施例	$-NR^{5a}R^{6a}$	$-R^3$	EIMS (M+1)	HA
144		4-Me-Phenyl	368	2CF <sub>3</sub> COOH
145		4-Me-Phenyl	382	2CF <sub>3</sub> COOH
146		4-F-Phenyl	386	2CF <sub>3</sub> COOH
147		2,6-di-F-Phenyl	404	2CF <sub>3</sub> COOH
148		4-Me-Phenyl	384	2CF <sub>3</sub> COOH
149		2,6-di-F-Phenyl	406	2CF <sub>3</sub> COOH
150		4-Me-Phenyl	408	2CF <sub>3</sub> COOH
151		2,6-di-F-Phenyl	430	2CF <sub>3</sub> COOH
152		4-Me-Phenyl	416	2CF <sub>3</sub> COOH
153		4-Me-Phenyl	424	2CF <sub>3</sub> COOH
154		4-F-Phenyl	428	2CF <sub>3</sub> COOH
155		2,6-di-F-Phenyl	446	2CF <sub>3</sub> COOH
156		4-Me-Phenyl	457	2CF <sub>3</sub> COOH
157		4-F-Phenyl	461	2CF <sub>3</sub> COOH
158		4-Me-Phenyl	471	2CF <sub>3</sub> COOH

【表4】

実施例	$-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$	$-\text{R}^3$	EIMS (M+1)	HA
159		4-Me-Phenyl	492	2CF <sub>3</sub> COOH
160		4-F-Phenyl	496	2CF <sub>3</sub> COOH
161		4-Me-Phenyl	354	2CF <sub>3</sub> COOH
162		4-Me-Phenyl	455	
163		4-F-Phenyl	459	
164		2,6-di-F-Phenyl	477	
165		4-F-Phenyl	384	2CF <sub>3</sub> COOH
166		2,6-di-F-Phenyl	402	2CF <sub>3</sub> COOH
167		4-F-Phenyl	344	2CF <sub>3</sub> COOH
168		2,6-di-F-Phenyl	362	2CF <sub>3</sub> COOH

## 【0119】

実施例169 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 4.85 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に4-(プロモメチル)安息香酸メチル (1.22 g, 5.33 mmol) と炭酸カリウム (1.01 g, 7.28 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (2.50 g, 収率92%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.12 (2H, d, J

= 7.0 Hz), 4.21 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (0.50 g, 0.892 mmol) から実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩 (427 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.20 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.80 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.87 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.13-7.16 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.22 (3H, brs).

実施例170 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.10 g, 1.96 mmol) から実施例9-1)と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]安息香酸 (340 mg, 収率32%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.06-7.14 (4H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]安息香酸 (370 mg, 0.677 mmol) から実施例2-3)と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]安息香酸 二塩酸塩 (326 mg, 収率93%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-7.14 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (3H, brs).

実施例171 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (3.00 g, 7.27 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) にプロモアセトニトリル (0.66 ml, 9.45 mmol) と炭酸カリウム (1.51 g, 10.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸シアノメチル (2.78 g, 収率85%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.24 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸シアノメチル (2.78 g, 6.16 mmol) とトリエチルアミン (0.94 ml, 6.77 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (25 ml) に硫化水素を1時間吹き込んだ。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.81 g, 収率94%) を黄褐色固体として得た。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.22 (1H, brs), 4.80 (2H, s), 6.21 (1H, brs), 6.98 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.5 Hz).

3) 5-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (200 mg, 0.412 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩 (133 mg, 収率70%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.45 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (3H, brs), 8.98 (1H, brs), 9.85 (1H, brs).

#### 【0120】

実施例 172 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩 (2.02 g, 4.41 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) - 飽和重曹水 (10 ml) 混合溶液にクロロギ酸ベンジル (903 mg, 5.30 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.00 g, 収率87%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.43 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.23 (1H, brs), 6.97 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.36 (5H, m).

2) 5-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.00 g, 3.85 mmol) とプロモピルビン酸エチル (1.08 g, 5.00 mmol) のエタノール溶液 (70 ml) を1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (200 ml) で希釈した後、飽和重曹水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (2.37 g, 収率100%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.03 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.38 (5H, m), 8.15 (1H, s).

3) 5-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (2.37 g, 3.85 mmol) を30%臭化水素-酢酸溶液 (30 ml) に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、飽和重曹水 (30 ml) とテトラヒドロフラン (50 ml) を加えて溶解し、二炭酸ジ-t-ブチル (1.02 g, 4.66 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-([(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (1.72 g, 収率78%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, s).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (373 mg, 0.643 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩 (322 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.30 (2H, s), 7.12 (4H, s), 8.25 (3H, brs), 8.56 (1H, s).

実施例 173 2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩  
1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (1.34 g, 2.30 mmol) から実施例 9-1) と同様の方法により、2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (1.21 g, 収率95%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.61 (3H, brs), 2.85 (2H, brs), 4.11-4.19 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.24 (1H, s).

2) 2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (460 mg, 0.831 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (362 mg, 収率83%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.80 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.29 (2H, s), 7.12 (4H, s), 8.21 (3H, brs), 8.48 (1H, s).

#### 【0121】

実施例 174 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩

1) 2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (602 g, 1.09 mmol) から実施例 3-1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (420 mg, 収率70%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.18-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.17 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, s).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (460 mg, 0.832 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-

イル]メチル 二塩酸塩 (208 mg, 収率48%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.79-2.89 (2H, m), 3.79 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.28 (2H, s), 7.12 (4H, s), 7.62 (1H, brs), 7.66 (1H, brs), 8.22 (3H, brs), 8.48 (1H, s).

実施例 175 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) にピバル酸クロロメチル (0.59 ml, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (1.68 g, 収率95%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.16 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.13 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.21 (1H, brs), 5.57 (2H, s), 7.06 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (1.68 g, 3.19 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 二塩酸塩を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.09 (9H, s), 2.17-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.84 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.78 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.20 (3H, brs).

実施例 176 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (0.60 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (1.50 g, 収率85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.09 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.10 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (1.50 g, 2.86 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩 (1.21 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.97 (3H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.82 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.79 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.93 (2H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.15 (3H, brs).

【0122】

実施例 177 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチ

ン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル 二塩酸塩

1) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) に3-クロロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (0.86 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル (1.83 g, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.12 (2H, s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.59-7.64 (2H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

2) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル (1.83 g, 3.36 mmol) から実施例2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル 二塩酸塩を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.79 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.07-7.15 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.73-7.75 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.12 (3H, brs).

実施例 178 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル 二塩酸塩

1) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (380 mg, 0.853 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に(3E)-3-(2-クロロエチリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (170 mg, 0.711 mmol) と炭酸カリウム (147 mg, 1.07 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル (270 mg, 収率55%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.26 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.78 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.12 (2H, s), 4.21 (1H, brs), 4.85 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 5.25 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.55-7.64 (2H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m).

2) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル (270 mg, 0.473 mmol) から実施例2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル 二塩酸塩 (204 mg, 収率79%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.95 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.07 (3H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.79 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.78 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.81 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.68 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.14 (4H, s), 7.71-7.77 (1H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.06 (3H, brs).

実施例 179 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ベンジル

5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)

エニル)ニコチン酸 (3.00 g, 6.73 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) にベンジルブロミド (0.80 ml, 6.73 mmol) と炭酸カリウム (1.85 g, 13.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をトリフルオロ酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去した後、残留物を飽和重曹水で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ベンジル (2.70 g, 収率99%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.72 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.84 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.02-7.12 (6H, m), 7.24-7.31 (3H, m).

### 【0123】

実施例 180 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) に4-クロロ-1,3-ジオキソラン-2-オン (0.55 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.70 g, 5.05 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル (1.39 g, 収率83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.81 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.67 (1H, dd,  $J = 10.2, 1.5$  Hz), 4.16 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.22 (1H, brs), 4.31 (1H, dd,  $J = 10.0, 5.7$  Hz), 4.63-4.82 (1H, m), 6.41-6.46 (1H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル (1.39 g, 2.79 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル 二塩酸塩 (1.31 g, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.85 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.83 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.04 (1H, dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz), 4.59 (1H, dd,  $J = 10.1, 5.7$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 8.23 (3H, brs).

実施例 181 5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド (12.8 g, 60.4 mmol) から実施例 1-2) と同様の方法により、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (21.4 g, 収率77%) を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.28 (9H, s), 1.80-1.96 (1H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.51 (1H, s), 5.03 (2H, s), 5.49 (1H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.29-7.46 (5H, m).

2) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (2.33 g, 5.08 mmol) から実施例 23-3) と同様の方法により、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチ

ン酸tert-ブチル (2.18 g, 収率94%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (9H, s), 2.17-2.33 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.93 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 5.12 (2H, s), 7.06 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.39-7.49 (5H, m).

3) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (2.13 g, 4.67 mmol) から実施例 1-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチルを粗精製物として得た。該粗精製物から実施例 2-1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (1.35 g, 収率61%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.40 (9H, s), 2.12-2.27 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.14 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.25 (1H, brs), 5.50 (1H, brs), 6.85 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)

4) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (316 mg, 0.671 mmol) とアニソール (218 mg, 2.01 mmol) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で5時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去した後、残留物に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (20 ml) を加えて30分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (259 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.92 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.86 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.26 (3H, brs).

実施例 182 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (620 mg, 1.32 mmol) と炭酸カリウム (365 mg, 2.64 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) にヨードメタン (374 mg, 2.64 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (520 mg, 収率81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.21 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 6.94 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (520 mg, 1.07 mmol) から実施例 181-4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (429 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.85 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.84 (2H, s), 7.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.17 (3H, brs).

#### 【0124】

実施例 183 4-([(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [(5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル (1.00 g, 2.51 mmol)、トリエチルアミン (0.7 mL, 5.02 mmol)、およびテトラヒドロフラン (20 mL) からなる混合物を0℃に冷却後、メタン



スルホニルクロリド(432 mg, 3.77 mmol)を滴下した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗精製物として得た。該粗精製物をN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)に溶解し、炭酸カルシウム(520 mg, 3.77 mmol)と4-メルカプト安息香酸メチル(422 mg, 2.51 mmol)を加えて50℃で1時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸メチル(1.01 g, 収率73%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.86 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.04 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.20 (1H, brs), 7.04 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)。

2) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸メチル(200 mg, 0.365 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸メチル二塩酸塩(138 mg, 収率73%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.12-2.23 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.64 (2H, brs), 3.75 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H, s), 7.24-7.33 (6H, m), 7.82 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.30 (3H, brs)。

実施例184 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸二塩酸塩

1) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸メチル(1.37 g, 2.51 mmol)から実施例9-1)と同様の方法により、4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸(0.97 g, 収率72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.23-2.35 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.12-4.18 (2H, m), 4.30 (1H, brs), 7.05 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.93 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)。

2) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸(0.27 g, 0.505 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸二塩酸塩(198 mg, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.71-3.80 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.23-7.27 (4H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.32 (3H, brs)。

実施例185 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル安息香酸メチル二塩酸塩

1) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)チオ安息香酸メチル(0.46 g, 0.838 mmol)から実施例91-1)と同様の方法により、4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル安息香酸メチル(410 mg, 収率84%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.



4) (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.98 (3H, s), 4.00 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.18 (1H, brs), 4.32 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

2) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸メチル (410 mg, 0.706 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸メチル 二塩酸塩 (352 mg, 収率90%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.00 (2H, brs), 3.66-3.74 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.61 (2H, brs), 7.05 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.30 (3H, brs).

#### 【0125】

実施例 186 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸 二塩酸塩

1) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸メチル (330 mg, 0.568 mmol) から実施例 9-1) と同様の方法により、4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸 (300 mg, 収率93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.98 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.22 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.86 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.06 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.28 (1H, brs), 4.35 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.17 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

2) 4-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸 (300 mg, 0.530 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホン(ニル)安息香酸 二塩酸塩 (279 mg, 収率97%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (3H, brs), 2.95 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 7.05 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.24 (3H, brs).

実施例 187 N-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)メタンスルホンアミド 二塩酸塩

1) [5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル (200 mg, 0.755 mmol) とトリエチルアミン (0.14 ml, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) にメタンスルホンクロリド (86 mg, 0.875 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイロプロピルエーテルで洗浄して、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホン(ニル)アミノ]メチル]ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (210 mg, 収率87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.87 (1H, brs), 4.01 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.03 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.18 (1H, brs), 7.03 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz).

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホン(ニル)アミノ]メチル]ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (210 mg, 0.441 mmol) から実

施例 2-3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}メタンスルホンアミド 二塩酸塩 (126 mg, 収率 64%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.96 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.12-2.23 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.04 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.87 (2H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.29 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.28 (3H, brs).

実施例 188 { [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) 4-フルオロアセトフェノン (6.91 g, 50 mmol) から実施例 108-1) と同様の方法により、(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (10.3 g, 収率 64%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.16-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.68 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.07 (3H, m).

2) (2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (4.54 g, 15.4 mmol) から実施例 108-2) と同様の方法により、4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルニコチノニトリル (2.94 g, 収率 48%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.32-2.45 (1H, m), 3.04 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.09-7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.06-8.12 (1H, m).

3) 4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルニコチノニトリル (1.14 g, 2.85 mmol) から実施例 23-4) と同様の方法により、{ [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン (780 mg, 収率 68%) を淡黄色油状物として得た。該油状物を 4 規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (20 ml) 溶解し、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた淡黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、{ [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (895 mg, 収率 97%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.81-2.99 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 7.33 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.21-8.30 (5H, m).

#### 【0126】

実施例 189 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) 3-プロモアセトフェノン (9.95 g, 50 mmol) から実施例 108-1) と同様の方法により、(2E)-1-(3-プロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (7.09 g, 収率 47%) を淡黄色粉末として得た。

2) (2E)-1-(3-プロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (5.03 g, 16.7 mmol) から実施例 108-2) と同様の方法により、6-(3-プロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (2.20 g, 収率 32%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.06 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, s).

3) 6-(3-プロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (2.20 g, 5.40 mmol) およびトリエチルアミン (0.70 ml, 10.0 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロリド (410 mg, 0.500 mmol) をメタノール (10 ml) -N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 混合溶媒に溶解後、一酸化炭素雰囲気下で 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し

で、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.39 g, 収率72%) を無色油状物として得た。3-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.30 g, 3.38 mmol) から実施例 1-4) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (780 mg, 収率58%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.37-2.48 (4H, m), 2.90 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.84 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.27-7.33 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.54 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m).

4) 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (0.76 g, 1.96 mmol) から実施例 2-1) と同様の方法により、3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (730 mg, 収率76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.43 (9H, s), 2.37-2.46 (4H, m), 2.87 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 4.38 (1H, brs), 7.23 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.62-8.63 (1H, m).

5) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (200 mg, 0.409 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (188 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.33-2.44 (4H, m), 2.93 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.01 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.01-8.08 (1H, m), 8.40 (3H, brs), 8.42-8.47 (1H, m), 8.71-8.75 (1H, m).

実施例 190 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩

1) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (530 mg, 1.08 mmol) から実施例 9-1) と同様の方法により、3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (500 mg, 収率98%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.43 (9H, s), 2.35-2.47 (4H, m), 2.92 (2H, brs), 4.31-4.37 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 7.22-7.30 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 8.67 (1H, s).

2) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (200 mg, 0.421 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩 (188 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.03 (6H, d,  $J = 7.4$  Hz), 2.32-2.43 (4H, m), 2.92 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.02 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.74 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.35 (3H, brs), 8.37-8.41 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m).

実施例 191 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩

1) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (300 mg, 0.632 mmol) から実施例 3-1) と同様の方法により、[6-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル (160 mg, 収率53%) を白色固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.43 (9H, s), 2.34-2.48 (4H, m), 2.87 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.32 (2H, d,  $J = 4.7$  Hz), 4.39 (1H, brs), 7.22 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 8.21-8.25 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m).

2) {[6-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (160 mg, 0.338 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩 (127 mg, 収率84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.03 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.34-2.44 (4H, m), 2.93 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.01 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.47 (1H, brs), 7.60 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.14 (1H, brs), 8.33-8.44 (4H, m), 8.58 (1H, s).

### 【0127】

実施例 192 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) 2-プロモアセトフェノン (9.95 g, 50 mmol) から実施例 108-1) と同様の方法により、(2E)-1-(2-プロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (8.86 g, 収率44%) を淡黄色粉末として得た。

2) (2E)-1-(2-プロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (5.03 g, 16.7 mmol) から実施例 108-2) と同様の方法により、6-(2-プロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (3.58 g, 収率53%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.34-2.44 (4H, m), 3.07 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m).

3) 6-(2-プロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (2.50 g, 6.14 mmol) から実施例 189-3) と同様の方法により、2-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.80 g, 収率76%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.26-2.37 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.01 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.48-7.61 (4H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

4) 2-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.80 g, 4.68 mmol) から実施例 1-4) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチルを粗精製物として得た。該粗精製物から実施例 2-1) と同様の方法により、2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.70 g, 収率74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.43 (9H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.80 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.32 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.42 (1H, brs), 7.21-7.27 (5H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz).

5) 2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (383 mg, 0.786 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (345 mg, 収率95%) を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.18-2.32 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.89 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.99-4.09 (2H, m), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.57-7.70 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J =$

7.5 Hz), 8.51 (3H, brs).

実施例 193 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩

1) 2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.31 g, 2.69 mmol) から実施例 9-1) と同様の方法により、2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (0.85 g, 1.79 mmol) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.42 (9H, s), 2.21-2.33 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.93 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.39 (2H, brs), 7.22 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.54-7.66 (3H, m), 8.31 (1H, m).

2) 2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (429 mg, 0.904 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩 (329 mg, 収率81%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.99 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.90 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.04 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.44 (3H, brs).

実施例 194 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩

1) 2-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (421 mg, 0.887 mmol) から実施例 3-1) と同様の方法により、{[6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 収率69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.43 (9H, s), 2.30-2.37 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.83 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.34 (2H, d,  $J = 4.7$  Hz), 4.42 (1H, brs), 5.54 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.20 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.24-7.25 (3H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m).

2) {[6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 0.612 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩 (254 mg, 収率93%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.27-2.37 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.90-2.99 (2H, m), 4.04 (2H, m), 7.36 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.56-7.71 (4H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.61 (3H, brs).

【0128】

実施例 195 5-(アミノメチル)-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩

1) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (3.00 g, 8.23 mmol) から実施例 24-1) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.16 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17-2.32 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.95 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.27-7.34 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 6.49 mmol) のジクロロメタン溶液に、塩化オキサリル (0.68 ml, 7.78 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をテトラヒドロフランに溶解した。続いてトリエチルアミン (1.8 ml, 13.0 mmol) とジシクロアミン (1.55 ml, 7.78 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド (0.35 g, 収率11%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79-0.96 (4H, m), 1.01 (6H, dd,  $J = 11.1, 6.6$  Hz), 1.07-1.34 (4H, m), 1.40-1.53 (5H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 2.87-3.04 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

3) 5-シアノ-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド (0.35 g, 0.742 mmol) から実施例 108-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩 (0.20 g, 収率49%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.73-0.88 (2H, m), 0.90-1.15 (12H, m), 1.24-1.75 (10H, m), 2.13-2.27 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.78-2.86 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 3.96-4.09 (1H, m), 7.26-7.37 (4H, m).

実施例 196 1-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.50 g, 8.1 mmol) とイソニペコチン酸メチル (1.3 ml, 9.73 mmol) から実施例 195-2) と同様の方法により、1-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル (3.20 g, 収率91%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (6H, dd,  $J = 12.1, 6.6$  Hz), 1.42-1.85 (4H, m), 2.19-2.37 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.55-2.60 (3H, m), 2.61-3.20 (5H, m), 3.63-3.66 (3H, m), 4.23-4.45 (1H, m), 7.25-7.42 (4H, m).

2) 1-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル (3.20 g, 7.38 mmol) から実施例 108-3) と同様の方法により、1-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (3.27 g, 収率87%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.67-0.90 (1H, m), 0.98 (6H, t,  $J = 5.9$  Hz), 1.25-1.76 (3H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.36-2.37 (3H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.17-3.34 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.58-3.60 (2H, m), 3.68-3.97 (2H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 7.11-7.36 (4H, m), 8.34 (3H, brs).

実施例 197 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 t-ブチルアミン塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.10 g, 0.320 mmol) を水 (1.5 ml) - アセトニトリル (1.5 ml) の混合溶媒に加熱還流下10分間攪拌して溶解した。得られた溶液にt-ブチルアミン (23.4 mg, 0.320 mmol) を加え同温度で10分間攪拌した後、さらにアセトニトリル (20 ml) を加え、室温まで放冷し、0℃で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、アセトニトリル (10 ml) で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 t-ブチルアミン塩 (78.4 mg, 収率63%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.91 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.12 (9H, s), 2.06-2.25 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.66 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.31 (2H, brs), 3.37 (2H, s), 7.10 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

【0129】

実施例 198 (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル (476 mg, 1 mmol) のテトラヒド



ロブレン(5 ml)溶液に15%ナトリウムメタンチオレート水溶液(3 ml)を加え50℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (312 mg, 収率72%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.94 (3H, s), 2.12-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.39 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.19 (1H, brs), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例2-3)と同様の方法により、(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩 (36 mg, 収率96%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93 (3H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.08 (2H, brs), 3.48 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (3H, brs).

実施例199 (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩

1) (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.46 mmol) のメタノール-水(10:1, 5 ml)溶液にオキシソ (登録商標) (310 mg)を加え、硫酸(50 μl)を加えた後室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (128 mg, 収率60%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 4.26 (2H, s), 7.71 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) (2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例2-3)と同様の方法により、(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩 (36 mg, 収率96%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.89 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 4.40 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.20 (3H, brs).

実施例200 ([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}チオ)酢酸 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル (952 mg, 2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に炭酸カリウム (415 mg, 3 mmol)を加えた後、メルカプト酢酸エチル(240 μl, 2.2 mmol)を加え50℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をエタノール(5 ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-



(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 (265 mg, 収率27%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.74 (2H, d, J = 4.2 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.49 (1H, brs).

2) ([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸から、実施例 2-3) と同様の方法により、([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 二塩酸塩 (106 mg, 収率96%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.85 (3H, brs), 3.01 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.70 (2H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (3H, brs).

#### 【0130】

実施例 201 ([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}スルホニル)酢酸 二塩酸塩

1) ([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 (260 mg, 0.55 mmol) のメタノール-水(10:1, 5 ml)溶液にオキシソ (登録商標) (508 mg) を加え、硫酸(50 μl)を加えた後室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。得られた油状物から、実施例 2-3) と同様の方法により、([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}スルホニル)酢酸 二塩酸塩 (104 mg, 収率 68%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.74 (2H, s), 3.61 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (3H, brs).

実施例 202 ([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) ([5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.74 mmol) のトルエン(5 ml)溶液にジブチルすずオキシド (37 mg, 0.15 mmol) とトリメチルシリルアジド(292 μl, 2.2 mmol) を加えた後80℃で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (229 mg, 収率69%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (9H, s), 2.08-2.11 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.83 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.09 (2H, brs), 4.79 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) ([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2-3) と同様の方法により、([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (181 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.35 (3H, brs).

実施例 203 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ

リジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (400 mg, 1.0 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に炭酸ナトリウム (420 mg, 4.0 mmol) と塩化ヒドロキシアノンモニウム (210 mg, 3.0 mmol) を加えた後 80℃ で 3 日間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール (350 mg, 2.5 mmol) を加えた後、80℃ で 4 時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して ([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (120 mg, 収率 26%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.06-2.22 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.45 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) ([2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2-3) と同様の方法により、3-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 二塩酸塩 (181 mg, 収率 87%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.21 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.66 (2H, s), 3.76 (2H, brs), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (3H, brs).

実施例 204 {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (692 mg, 1.45 mmol) に重リン酸トリエチル (772 μl, 4.5 mmol) を加えた後、150℃ で 3 時間撹拌した。反応液を室温に冷却後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して {[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル (314 mg, 収率 42%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.96 (1H, s), 3.04 (1H, s), 3.86 (4H, q, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.17 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) {[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル酢酸から、実施例 2-3) と同様の方法により、[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル 二塩酸塩 (106 mg, 収率 96%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.97 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.11-2.18 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.82 (4H, q, J = 7.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.43 (3H, brs).

【0131】

実験例 1

ラット血漿中のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性の測定

反応はレイモンド (Raymond) らの方法 (ダイアビーズ (Diabetes), 47 巻、1253-1258 頁、1998 年) に準じて 96 穴平底プレートを用いて 30℃ で実施した。水 69 μl、1 M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 10 μl、1 mM Gly-Phe-Pro-NA 水溶液 100 μl に、試験化合物の N, N-ジメチルホル

μアミド溶液 1 μl を添加し、混合溶液を調製した。次いでSDラット血液より常法で調製した血漿 20 μl を上記混合溶液に加え、30℃で酵素反応を開始した。0時間および1時間後の吸光度をマイクロプレートリーダーを用いて波長 405 nm で測定しその増加 (ΔODs) を求めた。同時に、試験化合物を含まない反応液における吸光度の増加 (ΔODc)、試験化合物および酵素を含まない反応液における吸光度の増加 (ΔODb) を求め、ジペプチジルペプチダーゼ I V 酵素活性の阻害率を計算式:

$$\{1 - [(\Delta OD_s - \Delta OD_b) / (\Delta OD_c - \Delta OD_b)]\} \times 100$$

により求めた。

試験化合物群のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性は、I C<sub>50</sub> 値 (nM) で表し、[表 5] に示した。

[表 5]

試験化合物 (実施例番号)	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
1	520

このように、本発明化合物は、優れたジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性を有するため、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

#### 【0132】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

1)、2)、3) の全量および 30 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例 1 の化合物 30 mg を含有する錠剤 1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

#### 【0133】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

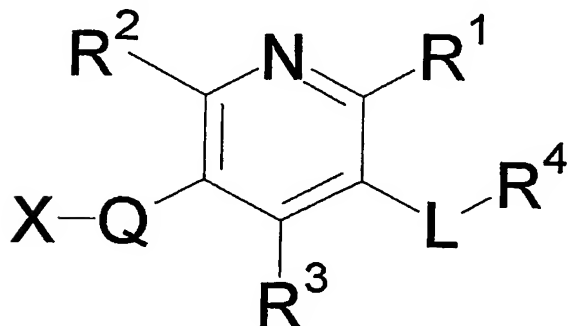
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であり、かつ薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の提供。

【解決手段】式

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R<sup>3</sup>は置換されていてもよい芳香族基を、

R<sup>4</sup>は置換されていてもよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、

Xは水素原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

特願 2004-165977

出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1992年 1月22日  
住所変更  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
武田薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**